

p 23 d p 4

⑩  Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Numéro de publication: **0 034 536 A2**

⑫ **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

⑬ Numéro de dépôt: **81400224.2**

⑭ Int. Cl.³: **C 07 D 501/36**
C 07 D 277/20, A 61 K 31/545

⑮ Date de dépôt: **13.02.81**

⑯ Priorité: **18.02.80 FR 8003479**

⑰ Date de publication de la demande:
26.08.81 Bulletin 81 34

⑱ Etats contractants désignés:
AT BE CH DE GB IT LI LU NL SE

⑲ Demandeur: **ROUSSEL-UCLAF**
35, boulevard des Invalides
F-75007 Paris(FR)

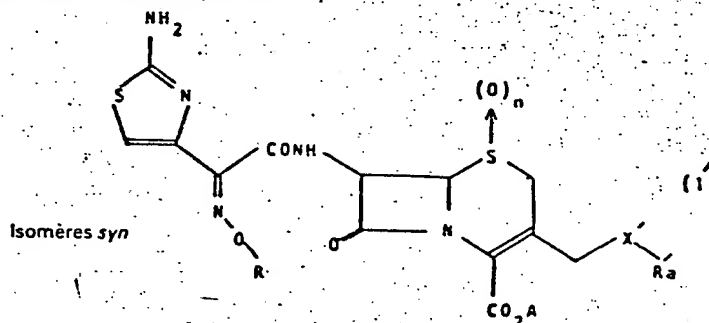
⑳ Inventeur: **Heymes, René**
72, rue Jean Jaurès
F-93230-Romainville(FR)

㉑ Inventeur: **Pronine, Didier**
65 bis, rue de la Ferrière
F-93110-Rosny Sous Bois(FR)

㉒ Mandataire: **Bourgouin, André et al.**
ROUSSEL-UCLAF Boite postale no 9
102, route de Noisy F-93230 Romainville(FR)

㉓ Nouvelles oximes dérivées de l'acide 3-alkyloxy ou 3-alkylthiométhyl 7-amino thiazolylacétamido céphalosporanique, leur préparation, leur application comme médicaments, les compositions les renfermant et les nouveaux intermédiaires obtenus.

㉔ L'invention concerne les produits



où R est hydrogène, alkyle, alkényle, alkynyle, ou cycloalkyle (au plus 6 c), ou acyle, éventuellement substitués, ou alkoxy-carbonyl, A est hydrogène, un équivalent d'alcalin, alcalino-terreux, magnésium, ammonium ou base organique aminée, ou le reste d'un ester clivable. Ra est alkyle éventuellement interrompu par un hétéroatome, alkényle ou alkynyle (au plus

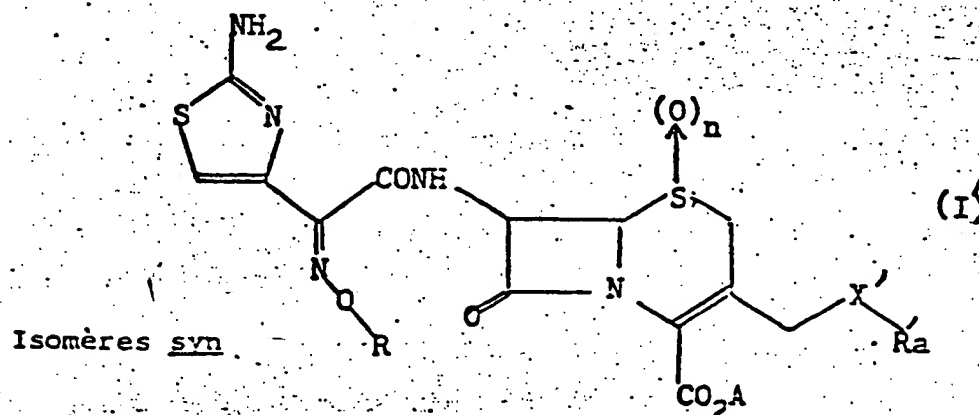
6 c), ou aralkyle éventuellement substitué, n est 0, 1 ou 2, X est un soufre éventuellement oxydé ou un oxygène, ainsi que leurs sels avec les acides, leur préparation, leur application comme médicaments, notamment antibiotiques, les compositions les renfermant et les nouveaux intermédiaires obtenus.

EP 0 034 536 A2

Nouvelles oximes dérivées de l'acide 3-alkyloxy ou 3-alkylthio-
méthyl 7-amino thiazol acétamido céphalosporanique. leur prépa-
ration. leur application comme médicaments. les compositions
les renfermant et les nouveaux intermédiaires obtenus.

La présente invention concerne de nouvelles oximes
dérivées de l'acide 3-alkyloxy ou 3-alkylthiométhyl 7-amino
thiazolyl acétamido céphalosporanique, leur procédé de pré-
paration, leur application comme médicaments, les composi-
5 tions les renfermant et les nouveaux intermédiaires obtenus.

L'invention a pour objet les produits de formule gé-
nérale (I)



dans laquelle R représente,

soit un atome d'hydrogène, un radical alkyl linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle, ou cycloalkyle ayant au plus 6 atomes de carbone,

soit un radical acyle

chacun de ces radicaux étant éventuellement substitué,

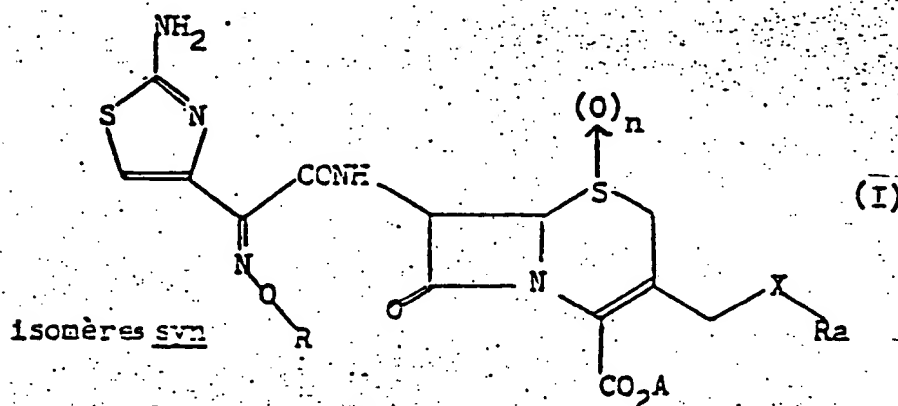
soit R représente un radical alkoxy carbonyle, A représente un atome d'hydrogène, un équivalent de métal alcalin, alcalino-terreux, de magnésium, d'ammonium, ou d'une base organique aminée ou A représente la reste d'un groupement ester facilement clivable,

R_a représente un radical alkyle, éventuellement interrompu par un hétéroatome, alkényle ou alkynyle ayant au plus 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, ou un radical aralkyle éventuellement substitué,

n est égal à 0, 1 ou 2,

X' représente un atome de soufre éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde de sulfone, ou un atome d'oxygène, ainsi que les sels des produits de formule (I) avec les acides minéraux ou organiques.

L'invention a notamment pour objet, parmi les produits de formule I, les produits répondant à la formule (I)



dans laquelle A, R et n sont définis comme précédemment,

R_a représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle ayant au plus 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, ou un radical aralkyle éventuellement substitué, et

X représente un atome de soufre ou un atome d'oxygène, ainsi que les sels des produits de formule (I) avec les acides minéraux ou organiques.

6

Parmi les valeurs de R on peut citer :

- a) les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, iso-pentyle, sec-pentyle, tert-pentyle, néo-pentyle, hexyle, iso-hexyle, sec-hexyle, tert-hexyle ;
- b) les radicaux vinyle, allyle, 1-propényle, butényle, pentényle, hexényle ;
- c) les radicaux éthyne, propargyle, butynyle ;
- d) les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ;
- e) les radicaux acétyle, propionyle, butyryle, valéryle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle, benzoyle, carbamoyle, alkoxy carbonyle tel que méthoxy carbonyle ou éthoxycarbonyle.

- Les radicaux indiqués ci-dessus aux paragraphes a) à d) et éventuellement certains de ceux indiqués au paragraphe e) peuvent eux-mêmes être substitués par un ou plusieurs radicaux tels que les radicaux :
- carboxy éventuellement salifié ou esterifié, alkoxy carbonyle, tel que méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle ; carbamoyle, di-méthyl-carbamoyle ; amino ; di-alkylamino tel que diméthylamino, diéthylamino ; alkylamino tel que méthylamino ;
 - halogène tel que chlore, brome, iode ; alkoxy tel que méthoxy, éthoxy, propyloxy ; alkylthio tel que méthylthio, éthylthio ; aryle tel que phényle ; aryle hétérocyclique tel que tétrazolyne ; arylthio tel que phénylthio éventuellement substitué, aryle hétérocyclique thio tel que tétrazolylthio, thiadiazolylthio éventuellement substitué par alkyle tel que méthyle.

- Les radicaux cités au paragraphe d) et certains de ceux indiqués au paragraphe e) peuvent de surcroît être substitués par un radical alkyle tel que défini au paragraphe a).

- Parmi les valeurs de A on peut citer un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium. On peut citer, parmi les bases organiques, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzyla-

mine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine.

On peut citer entre autres restes de groupements ester facilement clivables que peut représenter A, les groupements

5 méthoxyméthyle, éthoxyméthyle, isopropylloxyméthyle, α -méthoxyéthyle, α -éthoxyéthyle, méthylthiométhyle, éthylthiométhyle, isopropylthiométhyle, pivaloyloxyméthyle, acétoxyméthyle, propionylloxyméthyle, butyryloxyméthyle, isobutyryloxyméthyle, valéryloxyméthyle, isovaléryloxyméthyle, tert-butyl carbonyloxy-

10 méthyle, hexadécanoyloxyméthyle, propionyl oxyéthyle, isovaléryloxyéthyle, 1-acétyloxyéthyle, 1-propionyl oxyéthyle, 1-butyryloxyéthyle, 1-tert-butylcarbonyloxyéthyle, 1-acétyloxypropyle, 1-hexadécanoyloxyéthyle, 1-propionyl oxypropyle, 1-méthoxycarbonyloxyéthyle, méthoxycarbonyloxyméthyle, 1-acétyloxybutyle, 1-acé-

15 tyloxyhexyle, 1-acétyloxyheptyle, phthalidyle, 5,6-diméthoxyphthalidyle, tert-butylcarbonylméthyle, allyle, 2-chloroallyle, méthoxycarbonylméthyle, benzyle ou tert-butyle.

On peut encore citer entre autres restes de groupements esters qui peut représenter A, les groupements méthoxyéthoxyméthyle, diméthylaminoéthyle, cyanométhyle, tert-butyl-

20 xycarbonylméthyle, 2,2-éthylènedioxyéthyle, cyanoéthyle, 2,2 diméthoxyéthyle, 2-chloroéthoxyméthyle, 2-hydroxyéthoxyéthyle, 2,3-époxypropyle, 3-diméthylamino-2-hydroxypropyle, 2-hydroxyéthyle, 2-méthylaminoéthoxyméthyle, 2-aminoéthoxy-

25 méthyle, 3-méthoxy 2,4-thiadiazol-5-yle, 2-tétrahydropyranyle, 2-méthoxyprop-2-yle, 1-hydroxyprop-2-yle, isopropyle, carbamoylméthyle, chlorométhyle, 2-chloroéthyle, acétyl méthyle, 2-méthylthioéthyle ou thiocyanatométhyle.

On peut encore citer entre autres restes de groupements esters que peut représenter A, les groupements 2-chloro

30 1-acétyloxyéthyle, 2-bromo 1-acétyloxyéthyle, 2-fluoro 1-acétyloxyéthyle, 2-méthoxy 1-acétyloxyéthyle, 2-méthyl 1-acétyloxypropyle, 2-acétyloxyprop-2-yle, 1-méthoxyacétyloxyéthyle, 1-acétylcarbonyloxyéthyle, 1-hydroxyacétyloxyéthyle, 1-formyl-

35 carbonyloxyéthyle, 1-(2-thiényl)carbonyloxyéthyle, 1-(2-furyl)carbonyloxyéthyle, 1-(5-nitro 2-furyl)carbonyloxyéthyle, 1-(2-pyrrolyl)carbonyloxyéthyle, 1-(propionyl oxycarbonyloxyéthyle, 1-(propyl oxycarbonyloxyéthyle, 1-(isopropyl oxycarbonyloxyéthyle, 1-(méthoxyéthoxycarbonyloxyéthyle, 1-(allyloxy-

carbonyloxy)éthyle, 1- (2,3-époxy)propyloxy-carbonyloxy éthyle, 1- (2-furyl)méthyloxy-carbonyloxy éthyle, 1- (2-fluoro)éthyl-oxycarbonyloxy éthyle, 1-(méthoxycarbonyloxy)propyle, (2-méthoxycarbonyloxy)prop-2-yle, (méthoxycarbonyloxy)chlorométhyle, 5 1-(méthoxycarbonyloxy)2-chloroéthyle, 1-(méthoxycarbonyloxy)2-méthoxyéthyle, 1-(méthoxycarbonyloxy)1-allyle.

R'a peut représenter l'un des radicaux cités ci-dessus pour le substituant R aux paragraphes a) à c), en particulier méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, allyle. R'a peut 10 également représenter un radical méthoxy méthyle, éthoxyméthyle.

Parmi les valeurs aralkyle que peut représenter Ra, on peut citer en particulier les radicaux benzyle et phényl-éthyle. Parmi les substituants éventuels des radicaux aralkyle 15 on peut citer les radicaux carboxy, amino, aminalkyle, alkyl amino ou dialkylamino, dialkylaminoalkyle tel que diméthylaminoéthyle.

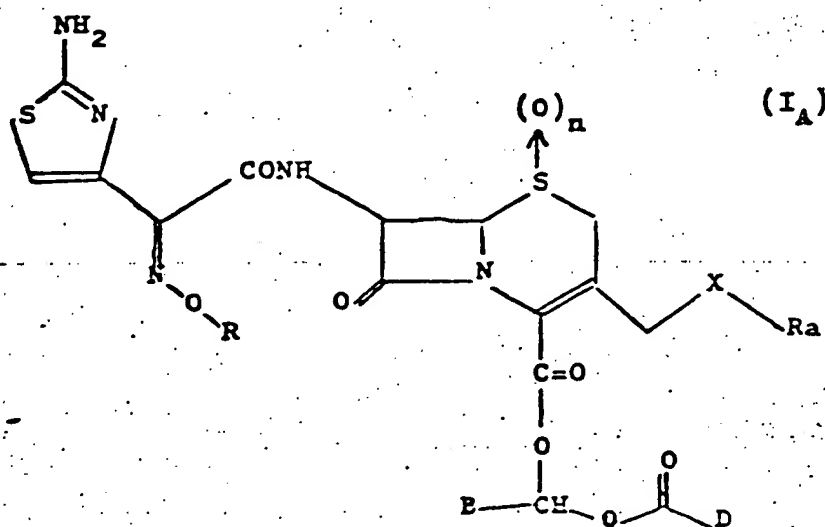
Les produits de formule (I') peuvent également se présenter sous forme de sels d'acides organiques ou de minéraux.

20 Parmi les acides avec lesquels on peut salifier le ou les groupements amino des produits (I'), on peut citer entre autres, les acides acétique, trifluoroacétique, maléïque, tartrique, méthanesulfonique, benzène sulfonique, p-toluène sulfonique, phosphorique, sulfurique, chlorhydrique, bromhy- 25 drique.

Les produits peuvent également se présenter sous forme de sels internes.

L'invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule générale (I) telle que définie ci-dessus ; 30 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical carboxylique libre, estérifié ou salifié, ou par un radical amino et Ra représente un radical alkyle ayant au plus 6 atomes de carbone et, parmi 35 ceux-ci, les produits de formule (I) dans laquelle Ra représente un radical méthyle et n représente le nombre 0.

L'invention a également en particulier pour objet les produits de formule générale (II) telle que définie ci-dessus, répondant à la formule générale I_A.



dans laquelle R, n, X et Ra sont définis comme précédemment, B représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié éventuellement substitué, renfermant de 1 à 5 atomes de carbone et D représente un radical alcoyle ou alcoxy linéaire ou ramifié, éventuellement substitué, renfermant de 1 à 15 atomes de carbone et notamment de 1 à 5 atomes de carbone, ainsi que leurs sels avec les acides minéraux ou organiques.

Parmi les produits de formule I_A, on recient tout particulièrement ceux dans lesquels B représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle et D représente un radical méthyle, éthyle, méthoxy ou éthoxy.

- L'invention a plus particulièrement pour objet les produits définis ci-après dans les exemples et spécialement
- 15 - l'acide 3-méthoxyméthyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/ceph-3-ène 4-carboxylique, ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium, l'ammoniaque, les bases organiques aminées, les acides et ses esters facilement clivables,
 - 20 - l'acide 3-méthoxyméthyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétyl/amino/ceph-3-ène 4-carboxylique, ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium, l'ammoniaque, les bases organiques aminées, les acides et ses esters facilement clivables,
 - 25 - l'acide 3-méthylthiométhyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/ceph-3-ène 4-carboxylique, ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magné-

sium, l'ammoniaque, les bases organiques aminées, les acides et ses esters facilement clivables,

- l'acide 3-méthylthiométhyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétyl/amino/ceph-3-ème 4-carboxylique, ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium, l'ammoniaque, les bases organiques aminées, les acides et ses esters facilement clivables,

- l'acide 3-éthoxyméthyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/ceph-3-ème 4-carboxylique, ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium, l'ammoniaque, les bases organiques aminées, les acides et ses esters facilement clivables,

- le 3-méthylthiométhyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-acétyloxyéthyle,

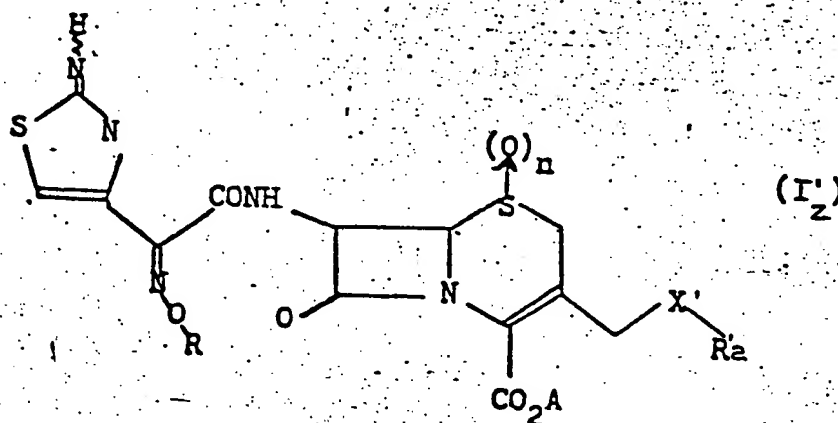
- le 3-méthoxyméthyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-acétyloxyéthyle,

- le 3-éthoxyméthyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/ceph-3-ème 4 carboxylate de 1-acétyloxyéthyle.

Il est entendu que les produits de formule (I) précités peuvent exister,

- soit sous la forme indiquée par ladite formule (I'),

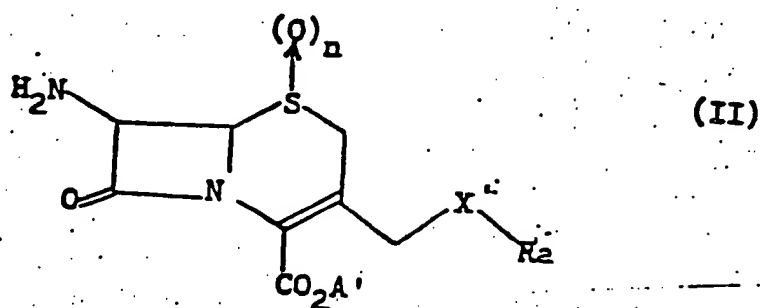
- soit sous la forme de produits de formule (I₂) :



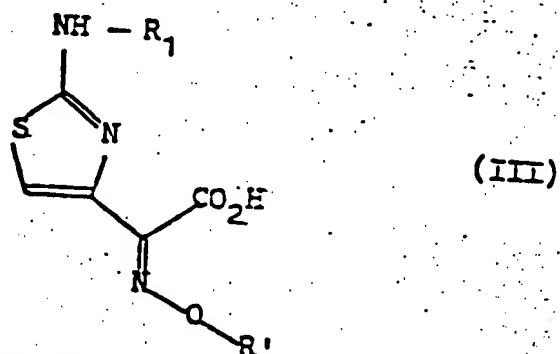
dans laquelle R, Ra, A, X' et n ont la signification précédente.

L'invention concerne également un procédé de préparation des produits de formule (I') telle que définie ci-dessus caractérisé en ce que:

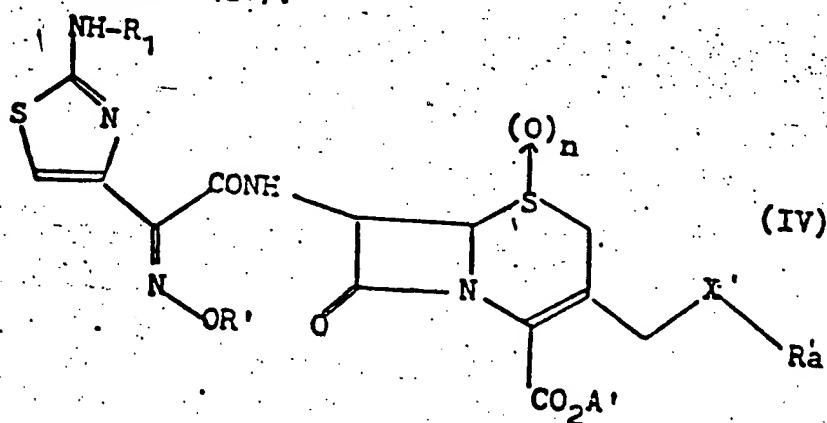
A) soit l'on traite un produit de formule (II)



dans laquelle n , X' et R_a ont la signification précédente et A' représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un groupement ester facilement éliminable, par un produit de formule (III)

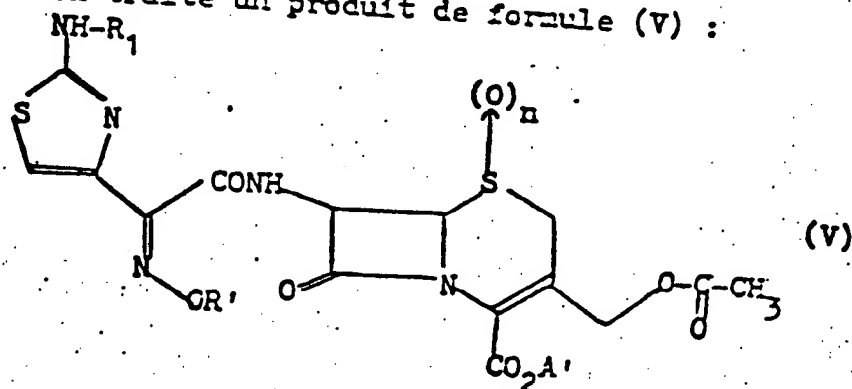


ou un dérivé fonctionnel de cet acide, formule (III) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur du radical amino et soit R' représente un atome d'hydrogène, un groupement protecteur du radical hydroxyle, un radical alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle ou cycloalkyle ayant au plus 6 atomes de carbone, soit R' représente un radical acyle, ou alcoxycarbonyl, chacun de ces radicaux étant éventuellement substitué, pour obtenir un produit de formule (IV):



dans laquelle R_1 , R' , A' , R_2 , X' et n ont la signification précédente,

B) soit l'on traite un produit de formule (V) :



- 5 dans laquelle R_1 , R' , A' et n ont la signification précédente, ou bien par un produit de formule R_2-SH dans laquelle R_2 a la signification précédente, ou bien d'abord par le 2-mercapto pyridine N-oxyde puis par un produit de formule R_2OH dans laquelle R_2 a la signification précédente. pour
- 10 obtenir un produit de formule (IV) tel que défini précédemment, produit de formule (IV) que, si désiré, dans le cas où n est égal à 0 et X' représente un atome de soufre ou d'oxygène, l'on traite par un agent d'oxydation pour obtenir un produit de formule (IV) dans laquelle n est égal à 1 ou 2
- 15 et X' représente un atome de soufre oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, ou un atome d'oxygène et, produit de formule IV que l'on soumet si nécessaire ou si désiré, à l'une ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque,
- a) coupure par hydrolyse, hydrogénolyse ou par action de la
- 20 thiourée de tout ou partie des groupements esters ou des groupements de protection du ou des radicaux amino ou du radical hydroxyle,
- b) estérification ou salification par une base du ou des radicaux carboxyliques,
- 25 c) salification par un acide du ou des radicaux amino.

En plus des groupements cités ci-dessus, le groupement ester facilement éliminable que peut représenter A' peut être par exemple l'ester formé avec les radicaux butyle, isobutyle,

tert-butyle, pentyle, hexyle, acétoxyméthyle, propionyloxy-méthyle, butyryloxy-méthyle, valéryloxy-méthyle, pivaloyloxy-méthyle, 2-acétoxyéthyle, 2-propionyloxyéthyle, 2-butyryloxyéthyle.

On peut également citer les radicaux 2-iodoéthyle, $\beta\beta\beta$ -trichloroéthyle, vinyle, allyle, éthyne, propyne, benzyle, 4-méthoxybenzyle, 4-nitrobenzyle, phényléthyle, trityle, diphenylméthyle, 3,4-diméthoxyphényle.

On peut également citer les radicaux phényle, 4-chlorophényle, tolyle, tert-butylphényle.

Le groupement protecteur du radical amino que peut représenter R_1 peut être par exemple un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone tel que, préférentiellement, tert-butyle ou tert-amyle. R_1 peut également représenter un groupement acyle, aliphatique, aromatique ou hétérocyclique ou un groupe carbonyle.

On peut citer les groupements alcanoyles inférieurs tel que par exemple formyle, acétyle, propionyle, butyryle, isobutyryle, valéryle, isovaléryle, oxalyle, succinyle, pivaloyle. R_1 peut également représenter un groupe alkoxy, ou cycloalkoxycarbonyle inférieur tel que par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, 1-cyclopropyléthoxycarbonyle, isopropylloxycarbonyle, butylloxycarbonyle, tert-butylloxycarbonyle, pentylloxycarbonyle, hexylloxycarbonyle, un groupe benzoyle, toluoyle, naphtoyle, phtaloyle, mésoyle, phénylacétyle, phénylpropionyle, un groupe aralcoxycarbonyle, tel que benzyloxycarbonyle.

Les groupements acyle peuvent être substitués par exemple par un atome de chlore, de brome, d'iode ou de fluor. On peut citer les radicaux chloroacétyle, dichloroacétyle, trichloroacétyle, bromoacétyle ou trifluoroacétyle.

R_1 peut également représenter un groupement aralkyle inférieur tel que benzyle, 4-méthoxybenzyle ou phényléthyle, trityle, 3,4-di-méthoxybenzyle ou benzhydryle.

R_1 peut également représenter un groupe haloalkyle tel que trichloroéthyle.

R_1 peut également représenter un groupement chlorobenzoyle, para-nitrobenzoyle, para-tert-butylbenzoyle, phénoxyacétyle, caprylyle, n-décanoyle, acryloyle, trichloro-

éthoxycarbonyle.

R_1 peut également représenter un groupement méthylcarbamoyle, phénylcarbamoyle, naphtylcarbamoyle, ainsi que les thiocarbamoyles correspondants.

5 La liste ci-dessus n'est pas limitative, il est évident que d'autres groupements protecteurs des amines, groupements connus en particulier dans la chimie des peptides, peuvent également être utilisés.

Le groupement de protection du radical hydroxyle que
10 peut représenter R' , peut être choisi dans la liste ci-dessous: R' peut représenter un groupe acyle tel que par exemple formyle, acétyle, chloroacétyle, bromoacétyle, dichloroacétyle, trichloroacétyle, trifluoroacétyle, méthoxyacétyle, phénoxyacétyle, benzoyle, benzoylformyle, p-nitrobenzoyle. On peut
15 citer également les groupements éthoxycarbonyle, méthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, 2,2,2-trichloroéthoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle, 1-cyclo propyléthoxycarbonyle, tétrahydropyrannyle, tétrahydrothiopyrannyle, méthoxytétrahydropyrannyle, trityle, benzyle, 4-méthoxybenzyle,
20 benzhydryle, trichloroéthyle, 1-méthyl 1-méthoxyéthyle, phthaloyle.

On peut également citer d'autres acyles tels que propionyle, butyryle, isobutyryle, valéryle, isovaléryle, oxalyle, succinyle et pivaloyle.

25 On peut également citer les radicaux phénylacétyle, phénylpropionyle, métyle, chlorobenzoyle, para-nitrobenzoyle, para-tert-butylbenzoyle, caprylyle, acryloyle, méthylcarbamoyle, phénylcarbamoyle, naphtylcarbamoyle.

Dans un mode préférentiel d'exécution du procédé,
30 on traite le produit de formule (II) par un dérivé fonctionnel d'un produit de formule (III). Ce dérivé fonctionnel peut être par exemple un halogénure, un anhydride symétrique ou mixte, l'amide, l'azide, ou un ester activé

Comme exemple d'anhydride mixte on peut citer par
35 exemple celui formé avec le chloroformiate d'isobutyle et celui formé avec le chlorure de pivaloyle et les anhydrides mixtes carboxylique-sulfonique formé par exemple avec le chlorure de para-toluène sulfonyle.

Comme exemple d'ester activé, on peut mentionner

l'ester formé avec le 2,4-dinitrophénol et celui formé avec l'hydroxybenzothiazole.

Comme exemple d'halogénure, on peut citer le chlorure ou le bromure.

5 L'anhydride peut être formé in situ par action de carbodiimide NN'di substitué, par exemple la N,N-dicyclohexylcarbodiimide.

La réaction d'acylation est conduite de préférence dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène.
10 On peut cependant utiliser d'autres solvants tels que le tétrahydrofuranne, le chloroforme ou le diméthylformamide.

Lorsqu'on utilise un halogénure d'acide et de manière générale lorsqu'une molécule d'acide halohydrigue est libérée au cours de la réaction, on réalise la réaction de
15 préférence en présence d'une base telle que la soude, la potasse, les carbonates et carbonates acides de sodium ou de potassium, l'acétate de sodium, la triéthylamine, la pyridine, la morpholine ou la N-méthylmorpholine.

La température de réaction est en général inférieure
20 ou égale à la température ambiante.

Lorsque R_1 représente un atome d'hydrogène on utilise de préférence un anhydride mixte carboxylique sulfonique.

L'action du produit de formule R_1SH sur le produit de formule (V) est réalisée de préférence dans les conditions
25 décrites dans le brevet français 2 379 540. On opère alors en présence d'éthérate de trifluorure de bore dans l'acide acétique ou le nitrométhane.

L'action, sur le produit de formule (V) d'abord du 2-mercapto pyridine N-oxyde puis de l'alcool R_1OH est effectuée de préférence dans les conditions indiquées dans le
30 brevet français 2 119 074.

La formation de l'éther est effectuée de préférence en présence de sels cuivriques tels que le chlorure cuivrique

L'oxydation du produit de formule (IV) peut être effectuée par un peracide, par exemple l'acide peracétique, per-
35 -phthalique, m-chloroperbenzoïque, ou perbenzoïque, ou par l'eau oxygénée.

Selon les valeurs de R_1 , R' et A' , les produits de formule (IV) peuvent ou non constituer des produits de for-

mule (I).

Les produits de formule (IV) constituent des produits de formule (I) lorsque R_1 représente un atome d'hydrogène, lorsque R' ne représente pas un groupement protecteur du radical hydroxyle que l'on désire éliminer et lorsque A' ne représente pas, parmi les groupements esters facilement clivables, l'un de ceux que l'on désirerait éliminer.

Dans les autres cas, l'action sur le produit de formule (IV) d'un ou plusieurs agents d'hydrolyse, d'hydrogénéolyse ou de la thiourée a pour but d'éliminer le radical R_1 lorsque celui-ci représente un radical protecteur du radical amino, d'éliminer le radical R' lorsque celui-ci est différent de R et/ou d'éliminer le radical A' lorsque celui-ci représente, parmi les groupements ester facilement clivables l'un de ceux que l'on désire éliminer.

Cependant il est bien entendu possible d'éliminer R_1 sans toucher aux substituants R' et A' lorsque ceux-ci doivent être conservés. Il en est ainsi par exemple lorsque A' représente un groupement ester que l'on souhaite conserver tel qu'un groupement propionyloxyméthyle.

La nature des réactifs à mettre en jeu dans un tel cas est bien connu de l'homme de métier. Des exemples de telles réactions sont donnés plus loin dans la partie expérimentale.

On donne ci-après une énumération non exhaustive des moyens pouvant être mis en oeuvre pour éliminer les différents groupements.

L'élimination du groupe R_1 peut être effectuée par hydrolyse, celle-ci étant acide, basique ou utilisant l'hydrazine.

On utilise préférentiellement l'hydrolyse acide pour éliminer les groupements alkoxy et cycloalkoxycarbonyles éventuellement substitués, tels que tert-pentyloxy-carbonyle ou tert-butyloxy-carbonyle, les groupements aralcoxy-carbonyles éventuellement substitués tels que benzyloxy-carbonyle, les groupements trityle, benzhydryle, tert-butyle ou 4-méthoxybenzyle.

L'acide que l'on utilise de préférence peut être choisi dans le groupe constitué par les acides chlorhydrique,

benzène sulfonique ou para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique. On peut cependant utiliser d'autres acides minéraux ou organiques.

L'hydrolyse basique est utilisée préférentiellement pour éliminer les groupements acyle tels que trifluoroacétyle.

La base que l'on utilise de préférence est une base minérale telle que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. On peut également utiliser la magnésie, la baryte ou un carbonate ou carbonat acide de métal alcalin tel que les carbonates et carbonates acides de sodium ou de potassium ou d'autres bases.

On peut également utiliser l'acétate de sodium ou de potassium.

L'hydrolyse utilisant l'hydrazine est utilisée de préférence pour éliminer des groupes tels que phthaloyle.

Le groupement R_1 peut également être éliminé par le système zinc-acide acétique (pour le groupement trichloroéthyle), les groupements benzhydryle, benzyloxycarbonyle sont éliminés de préférence par l'hydrogène en présence d'un catalyseur.

Le groupement chloroacétyle est éliminé par action de la thio-urée en milieu neutre ou acide selon le type de réaction décrit par MASAKI J.A.C.S., 90, 4508, (1968).

On peut également utiliser d'autres méthodes de déprotection connues dans la littérature.

Parmi les groupes préférés, on peut citer les groupements formyle, acétyle, éthoxycarbonyle, mésyle, trifluoroacétyle, chloroacétyle, trityle.

L'acide que l'on utilise de préférence est l'acide trifluoroacétique.

L'élimination du radical A' ou R' , lorsque celle-ci est nécessaire, est réalisée dans des conditions semblables à celles décrites précédemment pour l'élimination de R_1 .

On peut utiliser, entre autres, l'hydrolyse acide pour éliminer les radicaux alkyle ou aralkyle éventuellement substitués.

6

On utilise préférentiellement un acide choisi dans le groupe formé par les acides chlorhydrique, formique, trifluoroacétique et para-toluène sulfonique.

Les autres valeurs des radicaux A' ou R' sont, lorsque cela est désiré, éliminées selon les procédés connus de l'homme de métier. On opère de préférence dans des conditions modérées, c'est-à-dire, à température ambiante ou en chauffant légèrement.

Naturellement, on peut, lorsque par exemple R₁ et A' ou R' sont des groupements éliminables appartenant à des types différents, faire agir sur les produits (IV) plusieurs agents envisagés dans les énumérations précédentes.

La salification des produits peut être effectuée selon les méthodes usuelles.

La salification peut, par exemple, être obtenue par action sur un produit sous forme acide ou sur un solvat, par exemple le solvat éthanolique ou un hydrate de cet acide, d'une base minérale telle que l'hydroxyde de sodium ou de potassium, le carbonate ou le carbonate acide de sodium ou de potassium. On peut également utiliser les sels d'acides minéraux tels que le phosphate tri-sodique. On peut également faire appel à des sels d'acides organiques.

Comme sels d'acides organiques, on peut mentionner, par exemple, les sels de sodium d'acides carboxyliques aliphatiques linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés de 1 à 18 et de préférence de 2 à 10 atomes de carbone. Les chaînes aliphatiques de ces acides peuvent être interrompues par un ou plusieurs hétéroatomes tels que l'oxygène ou le soufre ou substituées par des radicaux aryle, comme par exemple : phényle, thiényle, furyle, par un ou plusieurs radicaux hydroxyle ou par un ou plusieurs atomes d'halogène tels que fluor, chlore ou brome, préférentiellement chlore, par un ou plusieurs radicaux carboxyliques ou alkoxycarbonyles inférieurs, de préférence méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle ou propyloxycarbonyle, par un ou plusieurs radicaux aryloxy, de préférence phénoxy.

De plus, on peut utiliser comme acides organiques, des acides aromatiques suffisamment solubles comme par exemple des acides benzoïques substitués, de préférence par des

radicaux alkyles inférieurs.

Comme exemples de tels acides organiques on peut mentionner : les acides formique, acétique, acrylique, butyrique, adipique, isobutyrique, n-caproïque, isocaproïque, chloropropioniques, crotonique, phénylacétique, 2-thiénylacétique, 3-thiénylacétique, 4-éthylphénylacétique, glutarique, l'ester monoéthylique de l'acide adipique, les acides hexanoïque, heptanoïque, décanoïque, oléique, stéarique, palmitique, 3-hydroxypropionique, 3-méthoxypropionique, 3-méthylthiobutyrique, 4-chlorobutyrique, 4-phénylbutyrique, 3-phénoxybutyrique, 4-éthylbenzoïque, 1-propylbenzoïque.

On utilise cependant de préférence comme sels de sodium l'acétate de sodium, le 2-éthyl hexanoate de sodium ou le diéthyl acétate de sodium.

La salification peut également être obtenue par action d'une base organique comme la triéthylamine, la diéthylamine, la triméthylamine, la propylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, la tris (hydroxyméthyl) amino méthane, la méthylamine, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine et la benzylamine.

Elle peut également être obtenue par action de l'arginine, de la lysine, de la procaine, de l'histidine, de la N-méthyl glucamine.

Cette salification est réalisée de préférence dans un solvant ou un mélange de solvants tels que l'eau, l'éther éthylique, le méthanol, l'éthanol ou l'acétone.

Les sels sont obtenus sous forme amorphe ou cristallisée selon les conditions réactionnelles employées.

Les sels cristallisés sont préparés de préférence en faisant réagir les acides libres avec l'un des sels des acides carboxyliques aliphatiques mentionnés ci-dessus, de préférence, avec l'acétate de sodium.

La salification des produits par les acides minéraux ou organiques est effectuée dans les conditions usuelles.

L'estérification éventuelle des produits est effectuée dans les conditions classiques. On opère en général en faisant réagir l'acide de formule (I) ou un dérivé fonctionnel, avec un dérivé de formule :

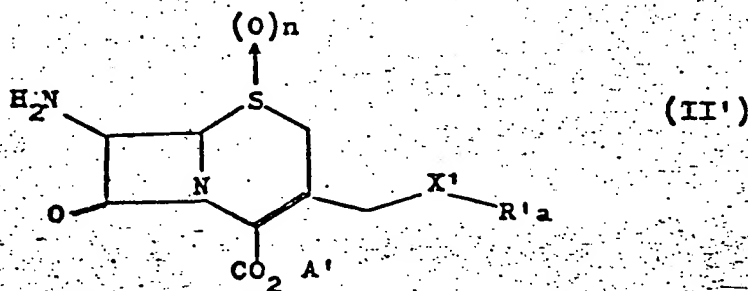
dans laquelle Z représente un radical hydroxyle ou un atome d'halogène tel que le chlore, le brome, l'iode et Re désigne le groupement ester à introduire, groupement dont une liste non exhaustive figure ci-dessus. Dans certains cas il peut être avantageux d'effectuer une estérification sur un produit dont l'amine et/ou un éventuel groupement oxymino sont bloqués avant d'enlever le groupement protecteur de l'amine et du groupement oxyimino.

La présente invention concerne, plus spécialement, un procédé, tel que décrit ci-dessus, pour la préparation des produits de formule (I') telle que décrite précédemment, caractérisé en ce que l'on utilise, pour la mise en oeuvre du procédé, un produit de formule (III) dans laquelle R_1 représente un groupement protecteur du radical amino et en ce que le dérivé fonctionnel de l'acide de formule (III) est un anhydride mixte carboxylique sulfonique.

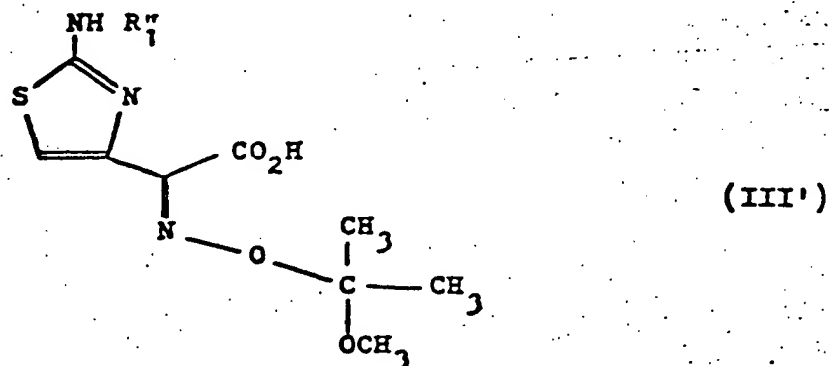
L'anhydride carboxylique sulfonique utilisé est de préférence formé avec l'acide para-toluène sulfonique.

Le groupement protecteur que représente R_1 est de préférence le groupement trityle.

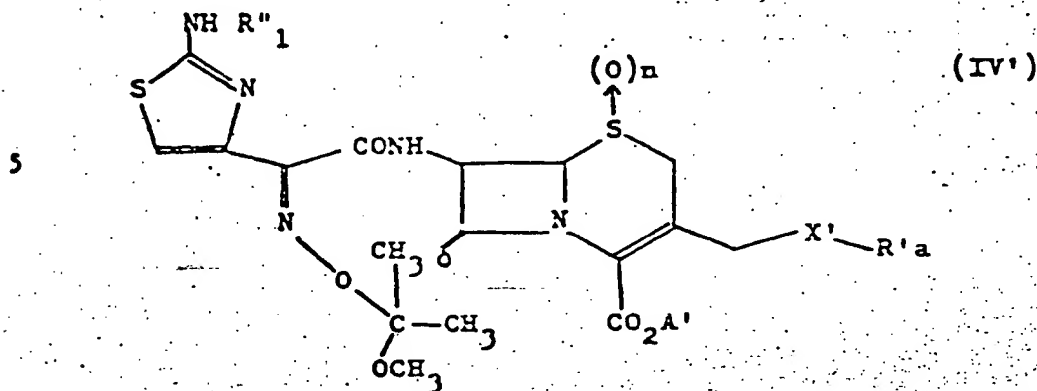
La présente demande a également pour objet un procédé de préparation du produit de formule (I'), telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule (II')



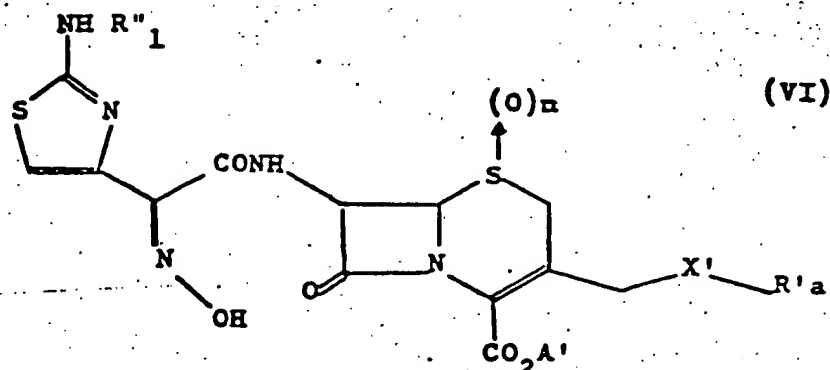
dans laquelle $R'a$, n , X et A' ont la signification précédente par un produit de formule (III')



ou un dérivé fonctionnel de cet acide, formule (III') dans laquelle R''_1 représente un groupement protecteur du radical amino, pour obtenir un produit de formule (IV')



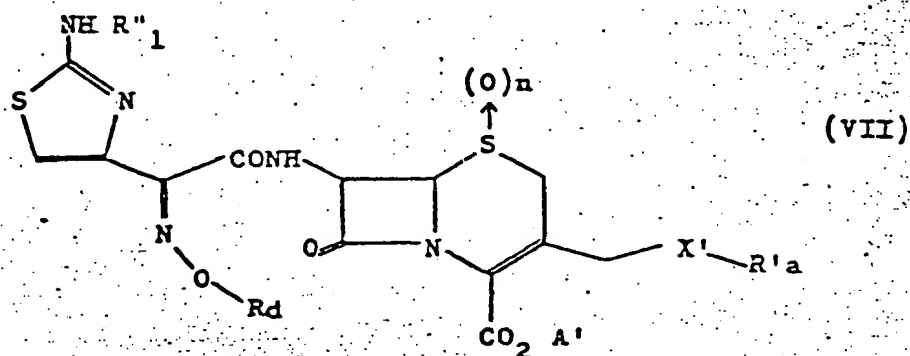
dans laquelle A' , R''_1 , $R'a$, X' et n ont la signification précédente, produit de formule (IV') que l'on traite par un acide dans des conditions modérées, pour obtenir un produit de formule (VI)



produit que, si désiré, l'on estérifie ou salifie et traite en présence d'une base, par un dérivé fonctionnel de formule

Rd-Hal

dans laquelle Rd représente un radical alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle, ou cycloalkyle ayant au plus 6 atomes de carbone, un radical acyle ou alcoxycarbonyle, chacun de ces radicaux étant éventuellement substitué, et Hal représente un atome d'halogène, pour obtenir un produit de formule VII



- 10 dans laquelle R''_1 , $R'a$, Rd, A' , X' et n ont la signification indiquée ci-dessus et produits de formule VI et VII que l'on soumet à une hydrolyse, hydrogénolyse ou à l'action de la thiourée pour éliminer le radical R''_1 , de protection du radical amino et, si désiré, ou si nécessaire, à l'une ou plusieurs des
- 15 réactions suivantes, dans un ordre quelconque :
- a) élimination du ou des groupements esters,
 - b) estérification ou salification par une base, du ou des radicaux carboxyliques,
 - c) salification par un acide du ou des radicaux amino.

20 Le groupement protecteur du radical amino que peut représenter R''_1 peut être, par exemple, un de ceux précédem-

ment cités pour R₁.

Le dérivé fonctionnel du produit de formule III' peut être l'un de ceux précédemment cités pour le produit de formule III.

5 L'acide que l'on utilise pour obtenir le produit de formule VI à partir du produit de formule IV' est, de préférence, l'acide chlorhydrique aqueux.

La base en présence de laquelle on traite le produit de formule VI par le réactif Rd-Hal est, de préférence la
10 triéthylamine ou la pyridine.

Les traitements des produits de formule VI et VII s'effectuent dans les conditions précédemment décrites pour les produits de formule IV.

Les produits de formule générale (I) possèdent une
15 très bonne activité antibiotique sur les bactéries gram (+) telles que les staphylocoques, les streptocoques et, notamment, sur les staphylocoques pénicillino-résistants. Leur efficacité sur les bactéries gram (-), notamment, sur les bactéries coliformes, les klebsiella, les salmonella et les
20 proteus est particulièrement remarquable.

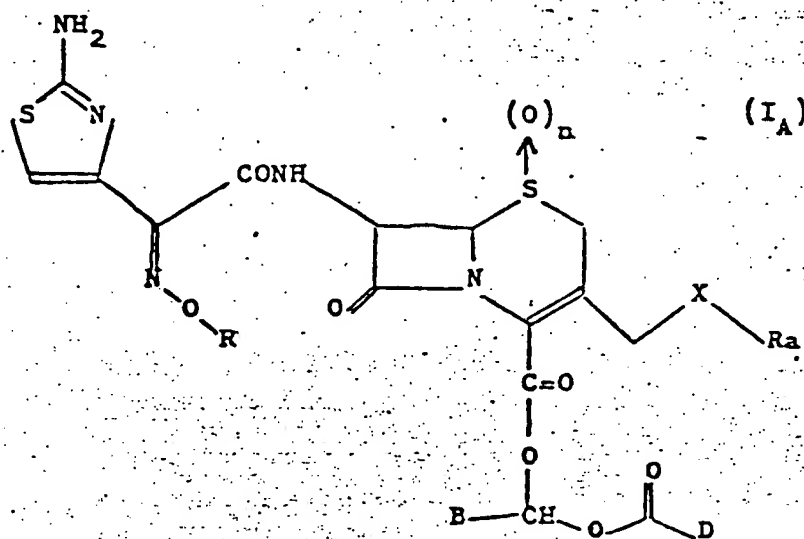
Ces propriétés rendent aptes lesdits produits, ainsi que leurs sels d'acides, pharmaceutiquement acceptables à être utilisés comme médicaments dans le traitement des affections à germes sensibles et, notamment, dans celui des staphylococ-
25 cies, telles que septicémies à staphylocoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanée, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, anthrax, phlegmons, érysipèles, staphylococcies aiguës primitives ou post grippales, bronchopneumonies, suppurations pulmonaires.

30 Ces produits peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des colibacilloses et infections associées, dans les infections à proteus, à klebsiella et à salmonella et dans d'autres affections provoquées par des bactéries à gram (-).

35 La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et notamment de médicaments antibiotiques, les produits de formule (I), tels que définis ci-dessus, ainsi que leurs sels d'acides, pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a particulièrement pour objet, à titre de médicaments et notamment de médicaments antibiotiques, les produits de formule (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical carboxylique libre, estérifié ou salifié ou par un radical amino et Ra représente un radical alkyle ayant au plus 6 atomes de carbone, et notamment parmi ceux-ci, ceux dans laquelle Ra représente un radical méthyle et n représente le nombre 0, y compris leurs sels d'acides, pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments et notamment de médicaments antibiotiques, les produits de formule (I), répondant à la formule (I_A)



dans laquelle R, n, X et Ra sont définis comme précédemment, B représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, éventuellement substitué, renfermant de 1 à 5 atomes de carbone et D représente un radical alkyle ou alkyloxy linéaire ou ramifié, éventuellement substitué, renfermant de 1 à 15 atomes de carbone et notamment de 1 à 5 atomes de carbone, et, tout particulièrement parmi les produits de formule I_A, ceux dans lesquels B représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle et D représente un radical méthyle, éthyle, méthoxy ou éthoxy.

L'invention a également plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments et notamment de médicaments antibiotiques, les produits décrits dans les exemples et parmi ceux-ci,

- 5 - 1'acide 3-méthoxyméthyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/ceph-3-ème 4-carboxylique, ses sels pharmaceutiquement acceptables avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium, l'ammoniaque, les bases organiques aminées, les acides et ses esters facilement clivables,
- 10 - 1'acide 3-méthoxyméthyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétyl/amino/ceph-3-ème 4-carboxylique, ses sels pharmaceutiquement acceptables, avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium, l'ammoniaque, les bases organiques aminées, les acides et ses esters facilement clivables,
- 15 - 1'acide 3-méthylthiométhyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/ceph-3-ème 4-carboxylique, ses sels pharmaceutiquement acceptables, avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium, l'ammoniaque, les bases organiques aminées, les acides et ses esters facilement clivables,
- 20 - 1'acide 3-méthylthiométhyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétyl/amino/ceph-3-ème 4-carboxylique, ses sels pharmaceutiquement acceptables, avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium, l'ammoniaque, les bases organiques aminées, les acides et ses esters facilement clivables,
- 25 - 1'acide 3-éthoxyméthyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/ceph-3-ème 4-carboxylique, ses sels pharmaceutiquement acceptables, avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium, l'ammoniaque, les bases organiques aminées, les acides et ses esters facilement clivables,
- 30 - le 3-méthylthiométhyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-acétyloxyéthyle ;
- le 3-méthoxyméthyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-acétyloxy-
35 éthyle ;
- le 3-éthoxyméthyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/amino/ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-acétyloxyéthyle.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un des médicaments
40 définis ci-dessus.

Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale, notamment intramusculaire, ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses.

5 Les produits de formule (I') dans laquelle A représente un ester clivable, et notamment parmi ces produits, ceux répondant à la formule (I_A), et, tout particulièrement, les esters de 1-méthoxycarbonyloxyéthyle ou de 1-acétyloxyéthyle peuvent être administrés par voie orale.

10 Les compositions selon l'invention peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, 15 les pommades, les crèmes, les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules 20 aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

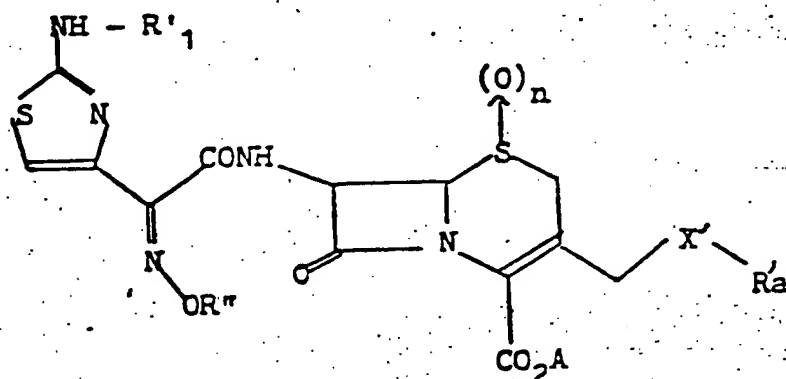
Ces compositions peuvent, notamment, se présenter sous 25 forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile apyrogène.

La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le 30 produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 0,250g et 4 g par jour, par voie orale chez l'homme, avec le produit décrit à l'exemple 5, ou encore comprise entre 0,500 g et 1 g trois fois par jour, par voie intramusculaire.

35 Les produits de formule (I') peuvent également être utilisés comme désinfectants des instruments chirurgicaux.

L'invention a enfin pour objet, à titre de produits industriels nouveaux et, notamment, à titre de produits intermédiaires nécessaires à la préparation des produits de formule 40 le (I') telle que définie ci-dessus, les produits de formule

générale.



dans laquelle X' , R_a , n et A ont la signification indiquée ci-dessus et R'' et R'_1 sont tels que :




5 soit R'_1 représente un groupement protecteur du radical amino et R'' représente R' , R' ayant la signification indiquée ci-dessus,


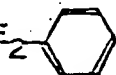

soit R'_1 représente un atome d'hydrogène et R'' représente un groupement protecteur du radical hydroxyle, et en particulier,
10 parmi ces produits, ceux répondant à la formule IV' ou à la formule VI, telles que définies précédemment.

En plus des produits décrits dans les exemples qui illustrent l'invention sans toutefois la limiter les produits
suivants constituent des produits pouvant être obtenus dans
15 le cadre de la présente invention; les substituants n , X' , R_a , A et R sont ceux indiqués dans la formule (I)

n	X'	R_a	A	R
0	0	CH_3	H	$-CH_2-CH_3$
0	0	CH_3	H	$-CH(CH_3)_2$
0	0	CH_3	H	$-CH=CH_2$
0	0	CH_3	$-CH_2-OC(=O)C_2H_5$	$-CH_2-CH_3$
0	0	CH_3	$-CH_2-OC(=O)C_2H_5$	$-CH(CH_3)_2$
0	0	CH_3	$-CH_2-OC(=O)C_2H_5$	$-CH=CH_2$
0	0	CH_3	$-CH(CH_3)-OC(=O)CH_3$	$-CH_3$
0	0	CH_3	$-CH(CH_3)-OC(=O)H$	$-CH_2-C(=O)-O-C_6H_5$

n	X'	R ₂	A	R
0	0	CH ₃	CH ₂ -OC(=O)-C(CH ₃) ₃	-CH ₃
0	0	CH ₃	CH(CH ₃)-C(=O)-CH ₃	-CH=CH ₂
0	0	CH ₃	H	-CH ₂ -CO ₂ H
0	0	CH ₃	H	-C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
0	0	CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ NH ₂
0	0	CH ₃	H	-CO-C ₆ H ₅
0	0	CH ₃	H	-COCH ₃
0	0	CH ₃	H	-CO ₂ CH ₂ CH ₃
0	0	CH ₃	H	-CON(CH ₃) ₂
0	0	-CH ₂ -CH ₃	H	-CH ₂ -CO ₂ H
0	0	-CH ₂ -CH ₃	H	-C(CH ₃) ₂ -CO ₂ H
0	0	-CH ₂ -CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ NH ₂
0	0	-CH ₂ -CH ₃	CH ₂ OC(=O)C ₂ H ₅	H
0	0	-CH ₂ -CH ₃	CH ₂ OC(=O)C ₂ H ₅	CH ₃
0	0	-CH ₂ -CH ₃	CH ₂ OC(=O)C(CH ₃) ₃	H
0	0	-CH ₂ -CH ₃	CH ₂ OC(=O)C(CH ₃) ₃	CH ₃
0	0	-CH ₂ -CH ₃	CH(CH ₃)-C(=O)-CH ₃	H
0	0	-CH ₂ -CH ₃	CH(CH ₃)-C(=O)-CH ₃	CH ₃
0	S	-CH ₃	H	-CH ₂ CH ₃

n	X'	R ₂	A	R
0	S	-CH ₃	H	-CH ₂ -CH ₃
0	S	-CH ₃	H	-CH-(CH ₃) ₂
0	S	-CH ₃	CH ₂ OC(=O)C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH ₃
0	S	-CH ₃	CH ₂ OC(=O)C ₂ H ₅	-CH(CH ₃) ₂
0	S	-CH ₃	CH ₂ OC(=O)C ₂ H ₅	-CH=CH ₂
0	S	-CH ₃	CH ₃ -OC(=O)CH ₃	-CH ₃
0	S	-CH ₃	CH ₂ -OC(=O)C(CH ₃) ₃	-CH ₃
0	S	-CH ₃	CH ₃ -OC(=O)CH ₃	-CH=CH ₂
0	S	-CH ₃	H	-C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
0	S	-CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ NH ₂
0	S	-CH ₃	H	-CO- 
0	S	-CH ₃	H	-COCH ₃
0	S	-CH ₃	H	-CON(CH ₃) ₂
0	S	-CH ₂ CH ₃	H	-CH ₃
0	S	-CH ₃ -CH ₃	H	-CH ₂ -CO ₂ H
0	S	-CH ₂ -CH ₃	H	-C(CH ₃) ₂ CO ₂ H
0	S	-CH ₂ -CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ NH ₂
0	S	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -OC(=O)C ₂ H ₅	H
0	S	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -OC(=O)C ₂ H ₅	-CH ₃
0	S	-CH ₃	H	-CH ₂ -C(=O)- 
0	S	-CH ₃	-CH ₂ -OC(=O)CH ₂ - 	H

n	X'	R ₂	A	R
0	S	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -C(=O)-C(CH ₃) ₃	H
0	S	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -C(=O)-C(CH ₃) ₃	-CH ₃
0	S	-CH ₂ -CH ₃	-CH(CH ₃)-C(=O)-CH ₃	H
0	S	-CH ₂ -CH ₃	-CH(CH ₃)-C(=O)-CH ₃	-CH ₃
0	0	-CH(CH ₃) ₂	H	H
1	0	-CH ₃	H	H
1	0	-CH ₃	H	-CH ₃
0	0	-CH ₃	H	 -CO ₂ H
0	0	-CH ₃	H	-CH(CH ₃)-CO ₂ H
0	0	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H
0	0	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H
0	0	-CH ₂ - 	H	H
0	S	-CH(CH ₃) ₂	H	H
0	S	-CH(CH ₃) ₂	H	-CH ₃
1	S	-CH ₃	H	H
1	S	-CH ₃	H	-CH ₃
0	S	-CH ₃	H	 -CO ₂ H

n	X'	Ra	A	R
0	S	$-\text{CH}_3$	H	$-\text{CH}(\text{CH}_3) - \text{CO}_2\text{H}$
0	S	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	H
0	S	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	$-\text{CH}_3$
0	S	$-\text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH}_2$	H	$-\text{CH}_3$
0	S	$-\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$	H	$-\text{CH}_3$
0	S	$-\text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH}_2$	H	H
0	S	$-\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$	H	H

Les produits de formule (III) sont connus ou peuvent être préparés selon les procédés indiqués dans les brevets français 2 379 540 et 2 119 074. Les produits de formules (III) et (V) sont décrits par exemple dans les brevets français 2 346 014 et 2 385 722.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1 : Acide 3-méthoxyméthyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido/ ceph-3-ène 4-carboxylique isomère syn.

Stade A : Anhydride para-toluène sulfonique 2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(1-méthyl-1-méthoxy)éthoxy imino/ acétique isomère syn.

On met en suspension 3,01 g de sel de triéthylamine de l'acide 2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-(1-méthyl 1-méthoxy éthoxy imino) acétique isomère syn dans 15 cm³ d'acétone. On ajoute 1,05 g de chlorure de tosyle et agite pendant une heure trente minutes. On introduit 20 cm³ d'éther éthylique dans le mélange, refroidit à -10°C, essore, lave à l'éther et obtient 2,90 g de produit composé de l'anhydride recherché et de chlorhydrate de triéthylamine.

Stade B : Acide 3-méthoxy méthyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido/ceph-3-ène 4-carboxylique isomère syn.

On dissout 0,732 g d'acide 7-amino 3-méthoxy méthyl ceph-3-ène 4-carboxylique dans 10 cm³ de chlorure de méthylène et 0,84 cm³ de triéthylamine, refroidit à

-20°C et ajoute 2,4 g du mélange obtenu au Stade A
laisse revenir à température ambiante, ajoute 0,5 cm³ d'acide acétique, lave à l'eau, sèche, concentre à sec, triture avec de l'éther éthylique, essore et obtient 3,07 g de produit brut que l'on recristallise dans le méthanol pour obtenir 1,21 g de produit attendu

R M N (CDCl₃) p p m

1,52 : CH₃ géminés

3,22 - 3,25 : -O-CH₃

10 3,45 : -CH₂S

4,25 : -CH₂CO₂Me

4,99 (d; J=5): H6

5,73 (dd; J= 5 J = 8): H7

6,70 : H₅ du thiazole (syn)

15 7,28 : -CO₂

Stade C : Acide 3-méthoxyméthyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyvinilo acétanido/ ceph-3-ème-4-carboxylique isomère syn .

On agite pendant 10 minutes 1,1 g de produit obtenu ci-dessus avec 5 cm³ d'acide formique aqueux, à 45-50°C, ajoute 2 cm³ d'eau, essore, concentre à sec le filtrat sous pression réduite à 30°C, en entraînant l'eau à l'éthanol. Le résidu cristallise dans l'eau. On essore et obtient 0,54 g de produit brut que l'on dissout, à l'aide de triéthylamine, dans 5 cm³ d'éthanol aqueux à 50%. On acidifie à pH 2-3 avec de l'acide formique, essore le produit cristallisé, lave à l'éthanol puis à l'éther et obtient 0,44 g de produit solvaté.

Analyse : C₁₄ H₁₅ O₆ N₅ S₂ 1/2 H₂O PM : 422,43

30 Calculé : C% 39,9 H% 3,82 N% 16,58 S% 15,18

Trouvé : 40,0 4,0 16,1 14,8

Spectre IR (Nujol)

C = O β lactame 1757 cm⁻¹

C = C, C = N : 1637 - 1638 cm⁻¹

35 aromatiques 1605 - 1572 - 1488 cm⁻¹

Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

infl : 220 nm E_{1cm}^{1%} = 288

λ_{max} : 262 nm E_{1cm}^{1%} = 421 ε : 17400

Spectre R M N (DMSO) p p m

3,20 : OCH_3 3,50 : S-CH_2 4,17 : CH_2O

5 5,14 (d; J=5) : H6

5,77 (d d; J=5; J=8) : H7

6,65 : H₅ du thiazole7,1 : NH_2 9,43 (d; J=8) NHCO

10 EXEMPLE 2 : 3-méthoxyméthyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl)2-hydroxyimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-oxo-propoxy méthyle isomère syn.

Stade A: 3-méthoxyméthyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/((1-méthyl 1-méthoxy)éthoxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-oxopropoxy méthyle isomère syn.

15 xylate de 1-oxopropoxy méthyle isomère syn.

On dissout à température ambiante 4,15 g d'acide 3-méthoxy méthyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/((1-méthoxy 1-méthyl) éthoxy imino/ acétamido ceph-3-ème 4-carboxylique, isomère syn et 0,456 g de carbonate de potassium

20 sec dans 14 cm³ de diméthylformamide anhydre. On refroidit à 0°C, introduit, en 10 minutes, une suspension de propionate d'iodométhyle préparé comme ci-après et agit 30 minutes à 0°C puis 30 minutes à 20°C. On verse le milieu réactionnel dans un mélange constitué par 340 cm³ d'eau, 17 cm³ de solution aqueuse

25 normale de bicarbonate de sodium et 50 cm³ d'acétate d'éthyle. On agite, décante, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, concentre à sec sous pression réduite à moins de 35°C. On reprend le résidu par 25 cm³ d'éther isopropylique et essore 4,42 g de produit attendu.

30 R M N (CDCl₃) p p m

1,15 (t, J=7); 2,40 (q, J=7) C_2H_5 3,34 : OCH_3 3,55 : SCH_2 4,33 : CH_2OCH_3

35 5,05 : (d J=5): H6

6,71 : H₅ du thiazole syn

7,33 : trityle

Préparation du propionate d'iodométhyle.

On porte au reflux pendant 10 minutes 1,4 g de propionate de chlorométhyle, 1,71 g d'iodure de sodium et 23 cm³

d'acétone anhydre. On obtient une suspension que l'on utilise immédiatement.

Stade B : 3-méthoxyméthyl 7-2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido/ ceph-3-ène-4-carboxylate de 1-oxopropoxy méthyle isomère syn .

- 5 On agite, à 45-50°C, pendant 15 minutes, 4,37 g du produit obtenu précédemment dans 22 cm³ d'acide formique aqueux à 65%. On dilue avec 90 cm³ d'eau à chaud, essore et distille le filtrat sous pression réduite, à moins de 30°C.
- 10 On reprend le résidu par 100 cm³ de chlorure de méthylène, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium diluée au 1/10 ème, _____

- _____ et 7 cm³ d'une solution normale de bicarbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium diluée au 1/10 ème. On sèche la phase organique, distille à sec sous pression réduite et reprend le résidu par
- 15 100 cm³ d'éther éthylique, essore et obtient 2,10 g de produit brut. On le reprend dans 15 cm³ d'acétate d'éthyle, agite 30 minutes, essore, rince à l'acétate d'éthyle puis à
- 20 l'éther éthylique et obtient 1,69 g de produit. On en dissout 1,57 g dans 15 cm³ de chlorure de méthylène, filtre, distille à sec sous pression réduite, reprend le résidu par 10 cm³ d'acétate d'éthyle, agite 30 minutes, essore, rince à l'acétate d'éthyle puis à l'éther et obtient 1,29 g de produit
- 25 attendu.

" $\alpha_D^{20} = + 52^\circ \pm 1$ C = 1,5% DMSO

R M N (CDCl₃) p p m

1,13 (t; J=7); 2,41 (q; J=7): C₂H₅

3,30: OCH₃

30 3,53: SCH₂

4,3: CH₂-OCH₃

5,02 (d; J=5): H₆

6,92: H₅ du thiazole (syn)

- EXEMPLE 3 : Acide 3-méthoxyméthyl 7-2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétamido/ ceph-3-ène 4-carboxylique isomère syn .
- 35

Stade A : Anhydride para-toluène sulfonique 2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétique isomère syn.

- On mélange 1,80 g de sel de triéthylamine de l'acide
- 40 2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétique iso-

mère syn et 0,63 g de chlorure de tosylé dans 20 cm³ d'acétone anhydre. On agite pendant une heure à 20°C et obtient une suspension qui sera utilisée aussitôt pour le stade suivant.

5 Stade B : Acide 3-méthoxyméthyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétanido/ceph-3-ème 4-carboxylique. Isomère syn

On prépare extemporanément la solution suivante à 20°C, sous agitation et sous atmosphère inerte : 0,732 g d'acide 3-méthoxyméthyl 7-amino ceph-3-ème 4-carboxylique, 10 6,6 cm³ d'une solution molaire de bicarbonate de sodium et 3,4 cm³ d'eau. On refroidit à +5°C et introduit, en 5 minutes, la suspension d'anhydride mixte obtenue au stade A. On agite une heure à 0-5°C puis une heure à 20°C. On filtre l'insoluble et distille l'acétone sous pression réduite à 30°C 15 maximum. On acidifie par addition de 0,7 cm³ d'acide formique, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On reprend le résidu par 10 cm³ d'éther éthylique, essore et obtient 1,75g de produit utilisé tel quel pour le stade suivant.

20 Stade C : Acide 3-méthoxyméthyl 7-/2-(2-aminothiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétanido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn-

On agite à 45-50°C pendant 12 minutes, sous atmosphère inerte, 1,07 g de produit obtenu au stade précédent et 25 8,4 cm³ d'acide formique aqueux à 66%, ajoute 3,4 cm³ d'eau à 45-50°C et essore aussitôt. On distille le filtrat sous pression réduite, sèche par entraînement à l'éthanol et triture l'extrait sec avec 10 cm³ d'eau. On essore, rince à l'eau puis à l'éther éthylique et obtient 0,436 g de produit 30 attendu. Des eaux mères on récupère, après purification, 0,111 g de produit identique. On reprend 0,542 g de ce produit dans 5,5 cm³ d'eau pendant 1 heure. On essore, rince à l'eau puis à l'éther et obtient 0,453 g de produit que l'on empâte avec de l'acétone. On essore, sèche et obtient 35 0,379 g de produit. Celui-ci est repris par 10 cm³ d'eau. On ajoute lentement 0,83 cm³ d'une solution molaire de bicarbonate de sodium, dilue par 1 cm³ d'une solution 2 M de chlorure de sodium, essore, rince à l'eau. On acidifie le filtrat avec 0,5 cm³ d'acide chlorhydrique 2N à pH ≈ 3, 40 essore, rince à l'eau, à l'éther, empâte à l'acétone et

obtient 0,227 g de produit purifié.

Analyse : $C_{15}H_{17}O_4N_5S_2$ FM : 427,459

Calculé : C% 42,15 H% 4,01 N% 16,38 S% 15,00

Trouvé : 42 3,9 15,8 15,2

5 Spectre IR (Nujol)

C = O β lactame 1756 cm^{-1}

amide 1660 cm^{-1}

$\left. \begin{array}{l} C = C \\ C = N \end{array} \right\} \text{conj} \left. \begin{array}{l} 1637 cm^{-1} \\ 1623 cm^{-1} \\ 1562 cm^{-1} \end{array} \right\}$
 10 + amide II
 COO^-
 C = N OR 1031 cm^{-1}

Spectre UV (EtOH - HCl/10)

irfl 244 nm $E_1' = 355$

15 λ_{max} 262 nm $E_1' = 437$ $\epsilon = 18700$

Spectre R M N (DMSO) p p m

3,22 : OCH_3

3,85 : $N-O-CH_3$

3,53 : CH_2S

20 4,18 : CH_2OCH_3

5,14 : (d; J=5) : H6

5,76 : (d,d; J=5, J=8) : H7

6,76 : H_5 du thiazole (Syn)

9,60 (d; J=8) : NHCO

25 Exemple 4 : Acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxvimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn.

Stade A : Acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2/(1-méthyl 1-méthoxy)éthoxy imino/ acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn.

30 On mélange 2,60 g d'acide 3-méthylthiométhyl 7-amino ceph-3-ème 4-carboxylique, 37,5 cm³ de chlorure de méthylène et 2,8 cm³ de triéthylamine, refroidit à -20°C et introduit 9,5 g d'anhydride para-toluène sulfonique 2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2/(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétique

35 préparé comme au stade A de l'exemple I. On agite à 0°C pendant deux heures, acidifie par 1,75 cm³ d'acide acétique, lave à l'eau la phase organique, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On reprend le résidu par 50 cm³

40 d'éther éthylique, essore, rince à l'éther et obtient 8,45 g

de produit brut. On le reprend par 45 cm³ de méthanol et agite pendant 30 minutes. On amorce la cristallisation, essore, rince au méthanol puis à l'éther éthylique et obtient 5,2 g du produit attendu.

5 R M N (CDCl₃) p p m

1,85 = CH₃S

5,05 (d; J = 5); H₆

5,70 (d,d; J = 5, J = 8); H₇

6,71 H₅ du thiazole (syn)

10 7,28 = trityle

Stade B : Acide 3-méthylthiométhyl 7-2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-(hydroxyimino) acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn.

On agite à 50°C pendant 10 minutes 3,72 g du produit obtenu précédemment et 16,6 cm³ d'acide formique aqueux à 66%. On ajoute 7,4 cm³ d'eau et essore aussitôt. On distille le filtrat sous pression réduite à 30°C au maximum, effectue 2 entraînements avec un mélange éthanol eau (2/1), reprend le résidu par 10 cm³ d'eau, essore, rince à l'eau, puis à l'éther éthylique et obtient 1,945 g de produit brut. On le reprend par 136 cm³ d'éthanol aqueux à 50% et ajoute lentement 0,63 cm³ de triéthylamine. On essore l'insoluble, acidifie le filtrat à pH \approx 3-4 par 0,45 cm³ d'acide formique aqueux à 50%. On essore, rince à l'éthanol aqueux à 50%, à l'éthanol anhydre puis à l'éther éthylique et obtient 1,392 g de produit purifié.

Spectre I R. (Nujol)

C = O β lactame 1772 cm⁻¹

amide 1693 cm⁻¹

30 NH₂ (de formation) 1619 cm⁻¹

aromatique { 1595 cm⁻¹

1535 cm⁻¹

Spectre UV (EtOH -HCl N/10)

infl 220 nm E₁ = 320

35 λ_{max} 262 nm E₁ = 444 ϵ = 19100

Spectre R M N (DMSO) p p m

1,98 : CH₃S

3,58 : CH₂S

5,17 : (d; J=5) H₆

40 5,72 (d,d; J=5, J=8) : H₇

6,66 g H₅ du thiazole (syn)

9,43 (d;J=8) : NECO

EXEMPLE 5 : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxvimino acétamido) ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-oxo-propoxyméthyle isomère syn.

Stade A : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/((1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino / acétamido / ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-oxopropoxy méthyle isomère syn.

On agite à 20°C 5,2 g d'acide 3-méthylthiométhyl 7-
10 /2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/((1-méthyl 1-méthoxy) éthoxyimino / acétamido / ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn et 0,56 g de carbonate de potassium dans 20 cm³ de diméthyl formamide anhydre, refroidit à + 5°C et ajoute à + 5 + 10°C 28 cm³ d'une suspension acétonique de propionate
15 d'Iodométhyle préparé extemporanément à partir de 1,715 g de propionate de chlorométhyle et comme décrit à l'exemple II. On agite 30 minutes à 5°C puis 30 minutes à 20°C. On verse le mélange réactionnel dans une solution constituée par
260 cm³ d'eau à + 10 + 15°C, 20 cm³ d'une solution aqueuse N
20 de bicarbonate de sodium et 50 cm³ d'acétate d'éthyle, on agite, décante, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et distille à sec sous pression réduite. On reprend le résidu par 50 cm³ d'éther isopropylique, essore et obtient 5,53 g de produit attendu.

25 Stade B : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxvimino acétamido) ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-oxopropoxyméthyle isomère syn.

Pendant 10 minutes on agite à 50°C, 3,75 g du produit obtenu précédemment dans 18,7 cm³ d'acide formique
30 aqueux à 66%. On ajoute 7,5 cm³ d'eau, essore, distille le filtrat sous pression réduite à 30°C maximum et effectue 2 entraînements par le mélange éthanol-eau 2/1. On reprend le résidu par 10 cm³ d'eau, essore, rince à l'eau, puis à l'éther éthylique et obtient 2,17 g de produit brut. On le
35 chromatographie sur silice, élue par un mélange acétate d'éthyle-acétone (3/1) reprend le résidu sec par 10 cm³ d'éther isopropylique, essore 1,55 g de produit que l'on reprend par 4,5 cm³ d'acétate d'éthyle, ajoute 7,5 cm³ d'acétate d'éthyle, essore, rince à l'acétate d'éthyle puis à
40 l'éther isopropylique et obtient 0,536 g de produit attendu.

Spectre UV

(éthanol)

 λ_{\max} 222 nm $E_1' = 384$ $\epsilon = 19.800$ λ_{\max} 262 nm $E_1' = 271$ $\epsilon = 14.000$

5 (éthanol, HCl N/10)

 λ_{\max} 218 nm $E_1' = 293$ λ_{\max} 263 nm $E_1' = 382$ $\epsilon = 19.700$ Spectre R M N (CDCl₃) p p m

1,17 (t; J=7)

10 2,42 (q; J=7) } C_2H_5 2,1 : CH₃S

5,11 (d; J=5) H6

5,9 : COO-CH₂O7,1 : H₅ du thiazole15 Spectre I R (Nujol)C = O β lactame 1779^{cm-1}ester + propionate 1738^{cm-1} 1759^{cm-1}amide 1664^{cm-1}NH₂ (de formation) 1613^{cm-1}20 thiazole + amide II 1529^{cm-1}Exemple 6 : Acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétanido/cenph-3-ène 4-carboxylique isomère syn.Stade A : Acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétanido/cenph-3-ène 4-carboxylique isomère syn.

25

On agite à 20°C sous atmosphère inerte, 2,6 g d'acide 3-méthylthiométhyl 7-amino cenph-3-ène 4-carboxylique, 25 cm³ de chlorure de méthylène et 3 cm³ de triéthylamine, refroidit à -20°C et introduit l'anhydride para-toluène sulfonique 2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétique isomère syn préparé comme à l'exemple III, à partir de 6 g de sel de triéthylamine de l'acide 2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétique. On agite pendant 2 heures à 0°C, acidifie par 1 cm³ d'acide acétique et concentre à sec sous pression réduite. On reprend le résidu par 50 cm³ de chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et distille à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par 50 cm³ d'éther éthylique, essore. On obtient 8,06 g de produit attendu.

40 Stade B : Acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-

yl)2-méthoxyimino acétanido/ceph-3-ène 4-carboxylique isomère syn.

- On agite à 20°C pendant 20 minutes, 6,15 g du produit obtenu précédemment dans 61 cm³ d'acide trifluoroacétique. On concentre jusqu'à un volume de 15 cm³ par distillation à 30°C sous pression réduite, ajoute, à + 10°C, 150 cm³ d'éther isopropylique, agite 15 minutes à 20°C, essore et obtient 3,2 g de produit brut. On le chromatographie sur silice en éluant par un mélange constitué par une solution aqueuse de chlorure de sodium 2 M et 4% de solution aqueuse de bicarbonate de sodium 1M. Au préalable on a dissout le produit brut dans la solution suivante :
- 10 cm³ d'éluant, 1,4 cm³ d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium 1M, 1 cm³ de triéthylamine et 1 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium. On acidifie à pH 3 les fractions intéressantes avec de l'acide formique à 50% d'eau, essore, lave à l'eau puis à l'éther éthylique et obtient 0,99 g de produit attendu.

- Analyse : C₁₅ H₁₇ O₅ N₅ S₃ FM = 443,524
 20 calculé : C% 40,62 H% 3,86 N% 15,79 S% 21,69
 trouvé : 40,1 3,8 15,5 20,8

Spectre I R (nujol)

- C = O β lactame 1770 cm⁻¹ épaulement
 1760 cm⁻¹ max.
 25 amide 1660 cm⁻¹

COO et NH₂ (de formation) 1628 cm⁻¹

Amide II } 1545 cm⁻¹
 thiazole } 1529 cm⁻¹

Spectre UV

- 30 dans EtOH

λ_{max} 235 nm E₁ 389 ε = 17.300
 infl 255 nm E₁ 343 ε = 15.200
 infl 280 nm E₁ 236

dans EtOH, HCl N/10

- 35 max 266 nm E₁ 427 ε = 18.900
 infl 280 nm E₁ 364

Spectre R M N (DMSO) p p m

- 1,98 CH₃S
 3,62 CH₂S
 40 3,85 OCH₃

5,02 (d; J=5) : H6
5,74 (d, d; J=5, J=8) : H7
6,78: H₅ du thiazole
9,62 (d; J=8) : NHCO

5 Exemple 7 : Acide 3-éthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn.

10 Stade A: Acide 3-éthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn.

A température ambiante et sous atmosphère inerte, on dissout 1,37 g d'acide 3-éthylthiométhyl 7-amino ceph-3-ème 4-carboxylique dans 15 cm³ de chlorure de méthylène et 1,75 cm³ de triéthylamine. On refroidit à -30°C pour introduire, en une
15 fois, 3,97 g d'anhydride mixte tosylique de l'acide 2-(2-tritylamino thiazol 4-yl) 2-/(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/acétique isomère syn. On laisse revenir à 0°C, agite pendant 2 heures à cette température, puis neutralise par 0,75 cm³ d'acide acétique. On extrait au chlorure de méthylène, lave
20 à l'eau la phase organique, sèche et concentre à sec sous pression réduite à < 30°C. On triture le résidu dans 20 cm³ d'éther, essore 3,55 g de produit brut. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 2,17 g de produit attendu.

25 Stade B : Acide 3-éthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn.

On dissout 2,16 g de produit obtenu ci-dessus dans 10,8 cm³ d'acide formique aqueux (à 66%), agite 10 minutes à 50°C et ajoute 4,3 cm³ d'eau. On essore l'insoluble, concentre à sec le filtrat sous pression réduite à moins de 35°C et reprend le résidu, par 6 cm³ d'eau pour concréter le produit. On essore, sèche et obtient 1,168 g de produit brut. On le purifie par dissolution dans 6 cm³ d'eau et 0,4 cm³ de triéthylamine. Le sel de triéthylamine cristallise. On ajoute 10 cm³
35 d'eau. On filtre un insoluble, le lave avec 5 cm³ de méthanol ajoute au filtrat 11 cm³ d'éthanol et acidifie à pH: 3-4 par 1 cm³ d'acide formique à 50% d'eau. Après un repos de 30 minutes à 20°C, on essore le produit cristallisé, le rince à l'é-

36

39

0034536

thanol anhydre, enfin à l'éther éthylique. On obtient 0,885 g de produit attendu.

Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

inf 218 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 320$
 5 max 263 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 448$ $\epsilon = 19900$

Spectre R M N (DMSO) p p m

1,15 (t : J = 7) } -S-Et
 2,62 (q : J = 7) }
 3,61 CH₂S-Et
 10 11,4 : N-OH
 6,75 H₅ du thiazole
 5,12 - 5,2 H₆
 5,61 - 5,7 } H₇
 5,75 - 5,83 }
 15 9,62 - 9,48 NH-C=O

L'acide 3-éthylthiométhyl 7-amino ceph 3-ème 4-carboxylique utilisé au début de l'exemple a été préparé comme suit :

On mélange 54,4 g d'acide 7-amino céphalosporanique
 20 et 544 cm³ d'acide acétique. On ajoute 170 cm³ d'éthérate de trifluorure de bore, puis 45 cm³ d'éthanol et on agite pendant 2 heures à 45°-50°C. On refroidit à 20-30°C, ajoute 170 cm³ de triéthylamine et essore le précipité formé. On le rince à l'acide acétique, à l'acétone et à l'éther éthylique
 25 et obtient 32,45 g de produit attendu.

Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

max 262 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 217$ $\epsilon = 5950$

Spectre R M N (DMSO) p p m

1,13 (t : J = 7) } -S-Et
 30 2,46 (q : J = 7) }
 3,6 -CH₂S
 4,72 - 4,79 et 4,98 - 5,05 H du β lactame

Exemple 8 : Acide 3-éthoxyméthyl 7-/2-(2-amino thiazol 4-yl) 2-hydroxyimino acétamido/ceph 3-ème 4-carboxylique isomère syn

35 Stade A : acide 3-éthoxyméthyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol 4-yl) 2-(1-méthoxy 1-méthyl éthoxy) imino acétamido/ceph 3-ème 4-carboxylique isomère syn.

On opère comme au stade A de l'exemple 7, avec 1,29 g d'acide 3-éthoxyméthyl 7-amino ceph 3-ème 4-carboxylique pour obtenir 3,74 g de produit brut que l'on recristallise dans de l'acétate d'éthyle pour isoler 1,791 g de produit attendu.

5 Spectre UV

1/ (EtOH)

infl : 230 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}}$: 370
 infl : 260 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}}$: 233 ϵ : 17.300
 infl : 300 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}}$: 80 ϵ : 5.900

10 2/ (EtOH, HCl N/10)

max : 271 nm $E_{1\%}^{1\text{cm}}$: 256 ϵ : 19.000

Spectre R M N (CDCl_3) p p m

1,05-1,13-1,21 et 3,23-3,31-3,38-3,47 : $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$
 1,54 : CH_3 geminé

15 3,24 : OCH_3

3,51 : -S-CH_2

4,15 : $\text{-CH}_2\text{-O}$

4,98-5,05 : H_6

de 5,68 à 5,87 : H_7

20 6,75 : H_5 du thiazole

Stade B : 'Acide 3-éthoxyméthyl 7-/2-(2-amino thiazol 4-yl)
2-hydroxyimino acétamido/ceph 3-ème 4-carboxylique isomère syn

On dissout, en agitant, 1,735 g d'acide 3-éthoxy méthyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol 4-yl) 2-(4-méthoxy 1-méthyl) éthoxy imino acétamido/ceph 3-ème 4-carboxylique isomère syn et 8,6 cm³ d'acide formique aqueux (à 66%). On chauffe à 50°C pendant 10 minutes et ajoute à chaud 3,5 cm³ d'eau. On essore le triphénylcarbinol formé, concentre presque à sec le filtrat sous pression réduite, ajoute 5 cm³ d'éthanol à 50% d'eau et concentre à sec à moins de 35°C. On reprend le résidu par 6 cm³ d'eau, triture pour concréter le produit, essore, rince à l'eau puis à l'éther et obtient 0,915 g de produit brut. On dissout 0,813 g de ce dernier dans 10 cm³ d'éthanol à 50% d'eau et 0,45 cm³ de triéthylamine. On filtre, rince avec 6 cm³ d'éthanol aqueux acidifie le filtrat à pH: 3.4 en ajoutant 0,7 cm³ d'acide formique à 50%. On amorce la cristallisation, essore, rince à l'éthanol aqueux et à l'éther pour obtenir 0,688 g de produit attendu.

Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

: inf : 219 nm E: 288 ϵ : 12.300

max : 261 nm E: 409 ϵ : 17.500

Spectre R M N (DMSO) p p m

1,11 (t : J=7) } -OEt
 5 3,40 (q : J=7) }
 4,22 -CH₂-O-
 5,11 -5,19 H₆
 5,67 -5,75 -5,8 -5,87 H₇
 6,75 H₅ du thiazole
 10 7,17 NH₂
 9,47 -9,6 NHC=O

L'acide 3-éthoxyméthyl 7-amino ceph 3-ème 4-carboxylique utilisé au début de l'exemple peut être préparé de la façon suivante :

- 15 On agite 27,2 g d'acide 7-amino céphalosporanique et 272 cm³ d'acétonitrile anhydre, ajoute 128 cm³ d'éthérate de trifluorure de bore puis 71 cm³ d'éthanol et chauffe à 45°-50°C pendant 16 heures sous atmosphère inerte. On refroidit le mélange réactionnel à 15-20°C, et ajoute 98 cm³ de triéthylamine
- 20 en 15 minutes. On essore le précipité, rince à l'acétonitrile, à l'acétone puis à l'éther éthylique pour obtenir 19,25 g de produit brut. On dissout 18 g de celui-ci dans 54 cm³ d'acide chlorhydrique 2N, chauffe à 45°C, traite au charbon actif, filtre et neutralise le filtrat par addition de 11 cm³ d'ammonia-
- 25 que à chaud. On essore à 20°C le précipité obtenu, rince à l'eau, à l'acétone et à l'éther et obtient 8,6 g de produit. On reprend 5,86 g de ce dernier par 24 cm³ d'acide chlorhydrique 2N, agite pendant 1 heure à 45°C et ajoute 4 cm³ d'ammoniaque à chaud. On essore à 20°C, rince à l'eau, à l'acé-
- 30 tone puis à l'éther éthylique et obtient 4,75 g de produit attendu.

Spectre UV (EtOH, HClN/10)

max : 259 nm E: 239 ϵ : 6.200

Spectre R.M.N (DMSO) p p m

35 1,08 (t : J=7) } -OEt
 3,39 (q : J=7) }
 4,18 -O-CH₂
 4,72 -4,8 et 4,93 -5,03 H₆ et H₇

Exemple 9 : Acide 3- (2-propényloxy méthyl) 7-/2-(2-amino thiazol 4-yl) 2-méthoxyimino acétamido/ceph 3-ème 4-carboxy-lique isomère syn.

- On mélange 0,96 g d'acide 2-(2-aminothiazol 4-yl)
- 5 2-méthoxyimino acétique isomère syn, 0,912 g de chlorure de tosylo et 4 cm³ de diméthylacétamide anhydre. On refroidit à -20°C et ajoute 0,67 cm³ de triéthylamine en maintenant l'agitation et la température pendant 1 heure. On ajoute en 5 minutes cette suspension à -20°C, à une solution, refroidie à
- 10 - 65-70°C obtenue en mélangeant 0,992 g d'acide 3-allyloxy-méthyl 7-amino ceph 3-ème 4-carboxylique, 10cm³ de chlorure de méthylène et 1,5 cm³ de triéthylamine à 15-20°C. On agite pendant 30 minutes à -65°C \pm 2°, ajoute 2 cm³ d'un mélange acide acétique-chlorure de méthylène 1-1, agite encore 15 minutes, laisse revenir à -50°C pour introduire 2 cm³ d'eau. A 0°C
- 15 on ajoute 4 cm³ d'acide formique aqueux à 50%. On élimine le chlorure de méthylène par distillation à moins de 30°C sous pression réduite, tout en ajoutant 11 cm³ d'eau. On ajoute 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium.
- 20 On décante la phase aqueuse et empâte le précipité gommeux avec 5 cm³ d'eau pour concréter le produit. On essore, rince à l'eau puis à l'éther pour obtenir 0,728 g de produit brut. A la phase aqueuse décantée et aux eaux d'empâtage et de rinçage on ajoute 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de
- 25 sodium et extrait à l'acétate de méthyle. On sèche la phase organique, concentre à sec et reprend le résidu par 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On recueille le précipité, l'empâte avec 5cm³ d'eau pour obtenir encore 0,338 g de produit brut. On chromatographie sur silice
- 30 1,060 g de produit brut, en éluant par une solution 2M de chlorure de sodium renfermant 4% d'une solution 1M de bicarbonate de sodium. On acidifie à pH 3-4 les fractions aqueuses recueillies avec de l'acide formique aqueux à 50%, essore et obtient 0,180 g de produit attendu. Du filtrat on récupère
- 35 à nouveau 0,368 g de produit attendu, par extraction à l'acétate de méthyle, en opérant comme ci-dessus.

Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

max 265 nm $E_1^{1\%}$:423 E :19.200

Spectre R M N (DMSO) p p m

40 3,84 : N-O-CH₃

3,86-3,93 : $O-CH_2-\underline{CH=}$
 4,24 : $-CH_2O-$
 5,13 à 5,33 : $=CH_2$ et H_6
 5,7 à 6,1 : $-\underline{CH}=CH_2$ et H_7
 56,72 : H_5 du thiazole
 9,5-9,6 $-NHCO-$

L'acide 3-allyloxyméthyl 7-amino ceph 3-ème 4-carboxy-
 lique utilisé au début de l'exemple a été préparé de la même
 manière que l'acide 3-éthoxy méthyl 7-amino ceph 3-ème 4-carbo-
 xylique, à l'exemple 8. On emploie 27,2 g d'acide 7-amino cé-
 phalosporanique, 170 cm³ d'éthérate de trifluorure de bore,
 136 cm³ d'alcool allylique et 115 cm³ de triéthylamine. De
 même, on purifie le produit brut (9 g) en 2 fois successives,
 avec de l'acide chlorhydrique chaud et de l'ammoniaque. On
 15 obtient 4,72 g de produit attendu.

Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

max 259-260 nm E_1^1 : =244 ϵ : 6.600

Spectre R M N (DMSO) p p m

4.23 $-CH_2-O-$
 20 de 5,62 à 6,25 $O-\underline{CH}=CH_2$
 4,72-4,8 et 4,95-5,03 : les H du β lactame

Exemple 10 : Acide 3-propoxyméthyl 7-/2-(2-aminothiazol 4-yl)
 2-méthoxyimino acétamido/ceph 3-ème 4-carboxylique isomère syn.

On mélange 1,440 g d'acide 2-(2-amino thiazol 4-yl)
 25 2-méthoxyimino acétique isomère syn, 1,368 g de chlorure de
 tosylo et 6 cm³ de diméthylacétamide anhydre, refroidit à -15°
 -20°C sous atmosphère inerte pour introduire, en 2 minutes,
 1cm³ de triéthylamine à -15°-20°C. On agite pendant 1-heure à
 -15°-20°C. On ajoute, en 5 minutes, cette suspension à -20°C, à
 30 une solution refroidie à -65°-70°C, obtenue en mélangeant 1,5g
 d'acide 3-propoxyméthyl 7-amino ceph 3-ème 4-carboxylique,
 15 cm³ de chlorure de méthylène et 2,25 cm³ de triéthylamine
 à 15°, 20°C. On agite pendant 30 minutes à -65° + 2°C, ajoute
 3 cm³ d'un mélange acide acétique-chlorure de méthylène 1-1 et,
 35 agite encore 15 minutes à -65°C. A -50°C, on introduit 3 cm³
 d'eau et à 0°C + 5°C, on ajoute 6 cm³ d'acide formique à 50%.
 On élimine le chlorure de méthylène du mélange réactionnel tout
 en introduisant 16,5 cm³ d'eau, au cours de la distillation
 sous pression réduite à moins de 30°C. On ajoute 25 cm³ d'eau

et 25 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et extrait à l'acétate de méthyle. On lave la phase organique avec une solution aqueuse demi-saturée en chlorure de sodium, traite au charbon actif, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On reprend le résidu par 100 cm³ de solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et décante la phase aqueuse. On empâte le produit gommeux restant avec 5 cm³ d'eau, concrète le produit, essore, rince à l'eau puis à l'éther et obtient 1,682 g de produit brut. On extrait les eaux mères à l'acétate de méthyle, sèche la phase organique, et concentre à sec sous pression réduite. On reprend le résidu par 50 cm³ de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, essore le précipité formé et obtient 0,538 g de produit brut. On reprend ce dernier par 20 cm³ d'eau et extrait à l'acétate de méthyle, sèche la phase organique, concentre à sec sous pression réduite. On triture le résidu, dans 5 cm³ d'éther, essore et obtient 0,450 g de produit attendu.

Spectre UV

20	dans EtOH		
	max 237 nm	$E_1^1 = 359$	$\epsilon: 16.400$
	infl 251 nm	$E_1^1 = 322$	$\epsilon: 14.700$
	infl 290 nm	$E_1^1 = 157$	
	dans EtOH, HCl N/10		
	max 263 nm	$E_1^1 = 388$	$\epsilon: 17.700$

25 Spectre R M N (DMSO) p p m

0,85	(t: J=7)	CH ₃ du propyle
3,32	(t: J=7)	O-CH ₂ -CH ₂ -
4,23		-CH ₂ O-
5,12 - 5,2		H ₆
5,65 - 5,73 et 5,78 - 5,87		H ₇
6,81		H ₅ du thiazole
3,9		N-O-CH ₃
3,55		-CH ₂ -S-
9,58-9,72		-NH-CO-

35 L'acide 3-propoxyméthyl 7-amino cèph 3-ème 4-carboxylique utilisé au départ de l'exemple a été préparé de la même manière que l'acide 3-éthoxyméthyl 7-amino cèph 3-ème 4-carboxylique à l'exemple 8. On emploie 27,2 g d'acide 7-amino céphalosporanique, 170 cm³ d'éthérate de trifluorure de bore, 131 cm³ de propanol et 128 cm³ de triéthylamine. De même, on purifie le

0034536

produit brut (17,4 g) avec de l'acide chlorhydrique à chaud et de l'ammoniaque. On obtient 7,45 g de produit attendu.

Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

max 259 nm $E_1^1 = 238$ $\epsilon: 6.500$

5 Spectre R M N (DMSO) p p m

0,72-0,85-0,97 CH_3-

de 1,2 à 1,8 CH_3-CH_2-

3,2-3,3-3,4 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$

4,2 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_7$

10 4,7-4,78 et 4,95-5,03 H_6 et H_7

Exemple 11 : Acide 3-éthoxyméthyl 7-/2-(2-amino thiazol 4-yl)
2-méthoxyimino acétamido/céph 3-ème 4-carboxylique isomère syn.

On opère comme l'exemple 9 avec 0,949 g d'acide 3-étho-
méthyl 7-amino ceph 3-ème 4-carboxylique jusqu'au stade de
15 l'élimination du chlorure de méthylène et l'addition d'eau.
On ajoute 60 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure
de sodium. On essore un précipité, rince à l'eau puis à l'éther
pour obtenir 0,250 g de produit brut. On extrait les eaux mères
à l'acétate de méthyle, sèche la phase organique, concentre à
20 sec. Le résidu est repris par 50 cm³ d'une solution aqueuse sa-
turée en chlorure de sodium. On sépare le précipité obtenu,
l'empâte avec 5cm³ d'eau et essore 0,361 g de produit brut
attendu.

On purifie la première fraction sur silice par chroma-
25 tographie en éluant avec une solution 2M de chlorure de sodium
renfermant 4% d'une solution 1M de bicarbonate de sodium.
On acidifie les fractions contenant le produit cherché, à pH
3-4, par de l'acide formique à 50% et extrait à l'acétate de
méthyle. On sèche la phase organique, concentre à sec et re-
30 prend le résidu par 5 cm³ d'éther, triture et essore 0,122 g
de produit. On joint celui-ci à la 2ème fraction et reprend
par 5 cm³ d'eau, 1,4 cm³ d'une solution aqueuse de bicarbonate
de sodium 1M, traite au charbon actif, acidifie à pH 3-4 par
0,3 cm³ d'acide formique à 50% et extrait à l'acétate de méthy-
35 le. On sèche la phase organique, concentre à sec et reprend le
résidu à l'éther. On obtient 0,366 g de produit attendu.

Spectre UV

dans EtOH

max 235 nm $E_1^1: 411$ $\epsilon: 18.100$

0) ϵ : 15.900
 :6 ϵ : 18.900
 dans EtOH, HCl N/10
 max 263-264 nm ϵ : 429

5 Spectre R M N (DMSO) p p m

1,11 (t: J=7)
 3,28-3,35, 3,37-3,51 } O-Et

3,83 : -N-OCH₃

3,80 : -O-CH₂

10 5,11-5,17 H₆

5,68-5,73 et 5,77-5,82 H₇

6,73 H₅ du thiazole

9,51-9,6 : -NHCO-

Exemple 12 : Acide 3-(1-méthyl éthoxy) méthyl 7-2-(2-amino
 15 thiazol -4-yl) 2-méthoxyimino acétamido/cèph 3-ème 4-carboxy-
lique isomère syn.

On opère comme à l'exemple 9 avec 1 g d'acide 3-(1-méthyl éthoxy) méthyl 7-amino cèph 3-ème 4-carboxylique jusqu'au stade de l'élimination du chlorure de méthylène et l'addition
 20 d'eau.

On ajoute 40 cm³ d'une solution à demi-saturée de chlorure de sodium et extrait à l'acétate de méthyle. Après séchage des phases organiques, on distille à sec sous pression réduite. On reprend le résidu huileux par 50 cm³ d'une solution
 25 aqueuse saturée en chlorure de sodium, triture puis essore le précipité formé, rince à l'eau, à l'éther et obtient 0,602 g de produit attendu. On extrait les eaux mères à l'acétate de méthyle, sèche, concentre à sec sous pression réduite et reprend le résidu avec 50 cm³ d'éther. On essore 0,686 g de pro-
 30 duit attendu.

Spectre UV

dans EtOH

max 236 nm ϵ : 359 ϵ : 16.400

infl 252 nm ϵ : 318 ϵ : 14.500

35 infl 291 nm ϵ : 151

dans EtOH

max 263 nm ϵ : 385 ϵ : 17.500

Spectre R N M (DMSO) p p m

1,03-1,15 : CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$

~3,57 : -CH₂-S-

4,23 : -O-CH₂-

3,88 : -N-O-CH₃

5,12-5,2 : H₆

5 5,65-5,73 et 5,78-5,87 : H₇

6,82 : H₅ du thiazole

~9,58-9,72 : -NH-CO

L'acide 3-(1-méthyl éthoxy) méthyl 7-amino ceph 3-ème 4-carboxylique utilisé au début de l'exemple a été préparé de la même manière que l'acide 3-éthoxyméthyl 7-amino ceph 3-ème 4-carboxylique à l'exemple 8. On emploie 27,2 g d'acide 7-amino céphalosporanique, 170 cm³ d'éthérate de trifluorure de bore, 134 cm³ d'isopropanol et 125 cm³ de triéthylamine. De même on purifie le produit brut (16,25 g) en 2 fois successives, 15 avec de l'acide chlorhydrique à chaud et de l'ammoniaque. On obtient 5,8 g de produit attendu.

Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

max 259 nm E₁ 233 E₂ 6.300

Spectre R M N (DMSO) p p m

201,02-1,12 : -CH-CH₃
 |
 CH₃

4,2 : CH₂-O

4,72 -4,8 et 4,95-5,03 : H₆ et H₇

Exemple 13 : Acide 3-(phénylméthoxy) méthyl 7-/2(2-amino thiazol 4-yl) 2-méthoxyimino acétamido/ceph 3-ème 4-carboxylique iso-
25 mère syn.

On opère comme à l'exemple 9 avec 1,175 g d'acide 3-(phényléthoxy) méthyl 7-amino ceph 3-ème 4-carboxylique jusqu'au stade de l'élimination du chlorure de méthylène et l'addition d'eau.

30 On ajoute une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, essore le précipité formé, rince à l'eau puis à l'éther éthylique, et obtient 0,905 g puis 0,590 g de produit. On dissout 0,707 g du produit dans 7 cm³ d'eau et 0,2 cm³ de triéthylamine. Après traitement au charbon actif, on ajoute 0,15 cm³ d'acide formi-
35 que à 50%. On essore 0,484 g de précipité, ajoute les 0,590 g de produit et triture l'ensemble dans 10 cm³ d'éthanol à 50%

d'eau contenant 0,6 cm³ d'acide formique, pendant 15 minutes à 20°C. On essore l'insoluble et ajoute au filtrat 1,6 cm³ d'ammoniaque, et 20 cm³ d'eau, et extrait à l'acétate de méthyle, lave à l'eau la phase organique, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On triture le résidu avec 10 cm³ d'éthanol, essore, rince à l'éthanol puis à l'éther et obtient 0,283 g de produit attendu.

Spectre UV

- dans EtOH

10	max	237 nm	E ₁	350	ε:17.700
	infl	255 nm	E ₁	308	
	infl	290 nm	E ₁	154	

- dans EtOH-HCl N/10

	max	262 nm	E ₁	367	ε:18.500
--	-----	--------	----------------	-----	----------

15 Spectre R M N (DMSO) p p m

3,85 : -N-O-CH₃

4,31 : -CH₂-O-

4,45 : -O-CH₂-Ø

5,12 -5,2 : H₆

20 5,68 -5,77 et 5,82-5,9 : H₇

6,75 : H₅ du thiazole

7,33 : phényle

~9,52 -9,65 : -NH-CO-

L'acide 3-(phénylméthoxy)méthyl 7-amino ceph 3-ème
25 4-carboxylique utilisé dans l'exemple a été préparé de la même manière que l'acide 3-éthoxyméthyl 7-amino ceph 3-ème 4-carboxylique à l'exemple 8. On emploie 27,2 g d'acide 7-amino céphalosporanique, 128 cm³ d'éthérate de trifluorure de bore, 126 cm³ d'alcool benzylique et 90 cm³ de triéthylamine, et obtient 27,1 g de produit brut.

On agite 25 g de produit brut et 250 cm³ d'acide acétique ajoute 25 cm³ d'éthérate de trifluorure de bore, précipite la solution par addition de 25 cm³ de triéthylamine. On essore le précipité, rince à l'acide acétique, à l'acétone puis à l'éther et obtient 4,6 g. On dissout à 45° C, 4,8g de produit
35 traité comme ci-dessus, dans 20 cm³ d'acide chlorhydrique 2N et 8 cm³ d'acide chlorhydrique concentré; traite au charbon actif, ajoute 6 cm³ d'ammoniaque. On essore le précipité formé rince à l'eau, à l'acétone et à l'éther et obtient 2 g de pro-

tes i
d'an-
yle,
sous
mol,
g de

duit attendu.

Spectre UV (EtOH, HCl N/10) + DMSO

max 259 nm $E_1^{1\%}$ 216 ϵ :6.900

Spectre R M N (DMSO)

5 4,28 et 4,45 : $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$
4,73-4,82 et 4,95-5,03 : H_6 et H_7
7,33 : aromatiques

Exemple 14 : Acide 3-(2-méthoxy éthoxy) méthyl 7-/2-(2-amino thiazol 4-yl) 2-méthoxyimino acétamido/céph 3-ème 4-carboxyli-
10 que isomère syn.

On opère comme à l'exemple 9 avec 1,160 g d'acide 3-(2-méthoxy éthoxy) méthyl 7-amino céph 3-ème 4-carboxylique jusqu'au stade de l'élimination du chlorure de méthylène et l'addition d'eau. On ajoute 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, essore l'insoluble formé et extrait le filtrat à l'acétate de méthyle. On lave la phase organique à l'eau, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On reprend le résidu par 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On élimine le précipité formé par décantation et extrait le surnageant à l'acétate de méthyle. On lave à l'eau la phase organique, sèche et concentre à sec sous pression réduite à moins de 30°C. On triture le résidu dans 20 cm³ d'éther éthylique, essore et obtient 0,725 g de produit brut. On reprend 0,720 g de ce dernier dans 15 cm³ d'eau, agite pendant 5 minutes à 20°C, essore un insoluble et extrait le filtrat à l'acétate de méthyle. On lave à l'eau la phase organique, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On triture le résidu dans 20 cm³ d'éther, essore et obtient 0,500 g de produit.

Spectre UV

30 -EtOH

max 238 nm $E_1^{1\%}$ 342 ϵ =16.100

inf 1 250 nm $E_1^{1\%}$ 313

inf 1 290 nm $E_1^{1\%}$ 141

- EtOH, HCl N/10

35 max 265 nm $E_1^{1\%}$ 369 ϵ = 17.400

Spectre R M N (DMSO) p p m

3,23 : O-CH₃

la mé-
-carbo-
so cé-
ire,
et ch-
s acé-
iciple
essent-
s à
roduit:
de 2X
rbon
s for-
de p

3,45 : $O(CH_2)_2-O$
 3,83 : $N-O-CH_3$
 4,28 : $-CH_2-O-$
 5,11 - 5,17 : H_6
 55,69 - 5,74 et 5,77 - 5,83 : H_7
 6,74 : H_5 du thiazole
 7,22 : NH_2
 9,5 - 9,6 : $NHCO$

L'acide 3-(2-méthoxy éthoxy) méthyl 7-amino ceph 3-ème
 10 4-carboxylique utilisé au début de l'exemple a été préparé de
 la même façon que l'acide 3-éthoxy méthyl 7-amino ceph 3-ème
 4-carboxylique à l'exemple 8. On emploie 27,2 g d'acide 7-ami-
 70 no céphalosporanique, 170 cm³ d'éthérate de trifluorure de bore
 /1 136 cm³ de méthoxy-éthanol, 125 cm³ de triéthylamine et obtient
 50 15,19,25 g de produit brut. On mélange 17 g de celui-ci, 170 cm³
 de chlorure de méthylène, et 8,3 cm³ de triéthylamine, agite
 pendant 20 minutes, essore l'insoluble et ajoute 8,3 cm³ d'aci-
 de acétique au filtrat. On essore le précipité formé, on re-
 prend après séchage, 9,28 g dans 130 cm³ d'acétone à 2% d'eau
 20 et 4,5 cm³ de triéthylamine et agite pendant 15 minutes. On
 filtre l'insoluble et précipite le filtrat avec 4,5 cm³ d'aci-
 de formique. On essore le précipité, rince à l'acétone puis à
 l'éther et obtient 6,35 g de produit que l'on traite à nouveau
 de la même façon pour obtenir 5,77 g de produit attendu.

25 Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

max 260-261 nm $E_1^{1,226}$ 6.500
 inf 330 nm $E_1^{1,9}$

Spectre R M N (DMSO) p p m

3,23 : $O-CH_3$
 30 3,45 : $CH_2-S-et -O(CH_2)_2O-$
 4,23 : $-CH_2-O$
 4,7-4,77 et 4,92-5 : H_6 et H_7

Exemple 15 : Acide 3-méthoxy méthyl S-oxvde 7/2-(2-amino thiazol
 4-yl) 2-hydroxvimino acetamido/ceph 3-ème 4-carboxylique isomè-

35 re syn.

Stade A : acide 3-méthoxy méthyl S-oxvde 7/2-(2-tritylamino
 thiazol 4-yl) 2/(1-méthyl 1-méthoxy)éthoxy imino/acetamido/

ceph 3-ème 4-carboxylique isomère syn.

On dissout à température ambiante 1,45 g d'acide 3-méthoxyméthyl 7/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2/(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxyimino/acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère 5 syn dans 14 cm³ de chlorure de méthylène, refroidit à -20°C, ajoute 440 mg d'acide métachloroperbenzoïque, agite 15 mn et laisse remonter à la température ambiante. On ajoute 10 cm³ d'éther isopropylique chasse le chlorure de méthylène, ajoute de nouveau 10 cm³ d'éther isopropylique, essore 1,47g de produit 10 brut.

Stade B : Acide 3-méthoxy méthyl S-oxyde 7/2-(2-amino thiazol 4-yl) 2-hydroxyimino acetamido/ceph 3-ème 4-carboxylique isomère syn.

On mélange 1,47 g de produit obtenu au stade A et 15 5 cm³ d'une solution aqueuse d'acide formique à 66%. On ajoute 50 cm³ d'éther éthylique, essore le précipité, obtient 0,785 g de produit brut que l'on reprend par 1 cm³ d'eau et 2 gouttes de pyridine, ajoute 10 cm³ d'éthanol, essore, lave à l'éthanol puis à l'éther et obtient 0,51 g de produit attendu.

20 Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

inf	218 nm	$E_1^1 = 303$	
max	261 nm	$E_1^1 = 423$	ε 18.200
inf	375 nm	$E_1^1 = 2$	

Spectre R M N (DMSO) p p m

- 25 3,25 : OCH₃
 4,3 -4,5 et 4-4,21 : CH₂-O
 4,98-5,06 : H₆
 6,83 ; H₅ du thiazole
 5,95-5,98 et 6,05-6,13 : H₇

30 Exemple 16 : Acide 3-méthyl sulfinylméthyl S-oxyde 7/2-(2-amino thiazol 4-yl) 2-hydroxyimino acetamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn.

On opère comme à l'exemple 15 à partir de 0,744 g d'acide 3-méthylthio méthyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol 4-yl) 2-
 35 /(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxyimino/acétamido/ceph 3-ème 4-carboxylique isomère syn et 0,404 g d'acide métachloroperbenzoïque. On obtient 0,250 g de produit attendu.

Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

max : 269 nm $E_1^1 = 396$

$\epsilon = 18.300$

Spectre RMN (DMSO) p p m

2,6 : $\text{CH}_3\text{-S-O}$

5,5-5,08 : H_6

5,88-5,96 } H_7

6,03-6,12 }

6,78 : H_5 du thiazole

EXEMPLE 17 : Acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-/(phénylméthyl) oxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn.

Stade A : Anhydride paratoluène sulfonique 2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(phénylméthyl) oxy imino/ acétique isomère syn

On mélange à 0°C 2,6 g d'acide 2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(phénylméthyl) oxy imino/ acétique isomère syn dans 26 cm³ d'acétone, ajoute 0,95 g de chlorure de tosyle et 0,7 cm³ de triéthylamine, laisse revenir à température ambiante, agite 1 heure et obtient une suspension qui sera utilisée aussitôt pour le stade suivant.

20 Stade B : Acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(phénylméthyl) oxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn.

On verse la suspension obtenue au stade A dans la solution préalablement refroidie, de 1,3 g d'acide 7-amino 3-méthylthio-2-méthyl ceph-3-ème 4-carboxylique dans 13 cm³ de chlorure de méthylène et 1,4 cm³ de triéthylamine. On laisse revenir à température ambiante, agite pendant 45 minutes, ajoute 0,7 cm³ d'acide acétique puis chasse les solvants sous pression réduite. On reprend le résidu avec 40 cm³ de chlorure de méthylène et 40 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1N, décante, lave la phase organique à l'eau, sèche, chasse les solvants sous pression réduite et recueille 4,44 g de résidu.

35 Stade C : Acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-/(phénylméthyl) oxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn.

On reprend le résidu par 22 cm³ d'acide formique à 67%, agite 15 minutes à 45°C, ajoute 10 cm³ d'eau, élimine l'insoluble, chasse les solvants sous pression réduite à 35°C, reprend le résidu par une solution aqueuse d'éthanol à 50%, puis dans 40 l'eau, essore, sèche sous pression réduite et obtient 2,28 g de

produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : solution aqueuse de chlorure de sodium 3M contenant 0,4% de carbonate acide de sodium). On acidifie la phase organique par de l'acide chlorhydrique N, essore, empâte à l'eau, sèche et obtient 0,911 g de produit que l'on reprend par 8 cm³ de chlorure de méthylène à 10% de méthanol, ajoute un peu de sulfate de magnésium, essore. On concentre à sec le filtrat sous pression réduite, reprend le résidu à l'éther éthylique, essore, sèche et recueille 0,686 g de produit attendu pur. F = 168°C (décomposition).

Spectre UV (EtOH)

max. : 236 nm $\epsilon = 18100$

inf. : 257 nm

inf. : 301 nm $\epsilon = 6700$

15 (EtOH, HCl N/10)

max. : 266 nm $\epsilon = 18800$

Spectre RMN (DMSO) ppm

1,92 : S-CH₃

3 à 4,16 : CH₂-S

20 6,8 : H₅ du thiazole

7,41 : H du phényle

5,2 : CH₂ ϕ

L'acide 2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(phénylméthyl) oxy imino/ acétique isomère syn utilisé au départ de l'exemple 17

25 peut être préparé comme suit :

a) 2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(phénylméthyl) oxy imino/ carboxylate d'éthyle

On mélange 9,88 g de chlorhydrate du 2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino carboxylate d'éthyle décrit dans le
30 brevet français 2 383 188, 50 cm³ de diméthylformamide et 13,8g de carbonate de potassium. On ajoute en 5 minutes à 0°C, 23 cm³ de chlorure de benzyle et laisse 20 heures sous agitation à température ambiante. On ajoute 500 cm³ d'eau et 100 cm³ d'acétate d'éthyle, décante, lave à l'eau la phase organique, sèche,
35 et concentre sous pression réduite. Après chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 9-1), on obtient 5,51 g de produit attendu.

b) Acide 2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(phénylméthyl) oxy imino/ acétique isomère syn.

On mélange 5,3 g du produit obtenu au stade précédent dans 30 cm³ d'éthanol, 8 cm³ de dioxanne et 4,8 cm³ de soude 2N. On agite 20 heures à température ambiante, essore, rince par le mélange éthanol-dioxanne 4-1, puis par l'éther éthylique et recueille 4,452 g de sel de sodium. On ajoute 50 cm³ d'eau, 50 cm³ de chlorure de méthylène et 6 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On décante, lave la phase organique à l'eau, sèche, chasse les solvants sous pression réduite, reprend le résidu à l'éther isopropylique et obtient après séchage 3,708 g d'acide attendu.

10 $F \sim = 153^{\circ}\text{C}$.

Spectre RMN (CDCl₃) ppm

7,3 : les ϕ

6,5 : H₅ du thiazole

5,25 : CH₂- ϕ

15 EXEMPLE 18 : Acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-/2-(2-bromoéthyl) oxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn.

On opère comme à l'exemple 17 en partant de 1,909 g d'acide 2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/2-(2-bromoéthyl) oxy imino/ acétique isomère syn décrit dans la demande française n° 2 438 050 et 0,68 g de chlorure de tosyle, 0,927 g d'acide 7-amino 3-méthylthiométhyl ceph-3-ème 4-carboxylique et 15 cm³ d'acide formique à 67%. On obtient 0,615 g de produit attendu pur.
F = 185°C (décomposition).

25 Spectre UV (EtOH)

max. : 232 nm $\epsilon = 18000$

inf. : 255 nm

inf. : 296 nm $\epsilon = 7600$

(EtOH, ECl N/10)

30 max. : 265 nm $\epsilon = 18800$

inf. : 280 nm

Spectre RMN (DMSO) ppm

2 : S-CH₃

3,44 à 5,2 : CH₂-CH₂-Br et CH₂-S-CH₃

35 4,32 à 4,45 : CH₂-CH₂-Br

6,9 : H₅ du thiazole

EXEMPLE 19 : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-(1-oxopropyl) oxy/ propyle isomère syn.

40 Stade A : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl)

2-/(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 1/(1-oxopropyl) oxy/ propyle isomère syn

On mélange sous atmosphère inerte 5 g d'acide 3-méthylthio-méthyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn dans 16,5 cm³ de diméthylformamide et 0,49 g de carbonate de potassium. On ajoute goutte à goutte 3 cm³ de propionate de bromopropyle préparé comme ci-après et agite pendant 15 minutes. On verse le mélange réactionnel dans 200 cm³ d'eau puis extrait à l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'aide d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, sèche, concentre à sec sous pression réduite à une température inférieure à 40°C et obtient 6,3 g de produit brut.

Stade B : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 1/(1-oxopropyl) oxy/ propyle isomère syn.

On agite pendant 1 heure 45 6,3 g de produit obtenu au stade précédent dans 53 cm³ d'une solution d'acide formique à 90%, filtre, ajoute au filtrat 500 cm³ d'eau, agite 5 minutes et extrait à l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'aide d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, sèche, concentre à sec sous pression réduite et obtient 2,66 g de produit attendu que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 92-8). On évapore à sec, dissout le résidu dans le méthanol et le recristallise dans l'éther isopropylique. On obtient 1,11 g de produit attendu pur. F = 140°C (décomposition).

Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

max. = 264 nm $E_1^1 = 347$ $\epsilon = 18800$

30 Spectre RMN (CDCl₃) ppm

2,06 : SCH₃

1,03 à 1,26 et 2,21 à 2,56 : C-Et
O

6,83-7,08 : CO₂-CH-

0,85 à 1,83 : Et.

35 Le propionate de bromopropyle utilisé au stade A de l'exemple 19 a été préparé comme suit :

On mélange sous agitation 180 mg de chlorure de zinc et 30 cm³ de bromure de propionyle, refroidit à +5°C et ajoute en 25 minutes 26,4 cm³ de propionaldéhyde. On laisse 15 heures

sous agitation à température ambiante puis distille sous pression réduite et recueille 14,27 g de produit attendu utilisé tel quel pour le stade suivant.

EXEMPLE 20 : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxvimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de cyanométhyle isomère syn.

On opère comme à l'exemple 19 à partir de 5 g d'acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn et 2,2 cm³ de bromure d'acétonitrile. On obtient 0,767 g de produit cristallisé que l'on purifie par addition d'éther isopropylique. F_v = 145°C.

Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

max. : 265 nm $E_1^1 = 367$ $\epsilon = 17200$

Spectre RMN (DMSO) ppm

2,01 : S CH₃

5,23 : COOCH₂

6,75 : H₅ du thiazole

EXEMPLE 21 : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxvimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-/(1-oxo éthyl oxy/ propyle isomère syn.

On opère comme à l'exemple 19 à partir de 5 g d'acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn et 7 cm³ d'acétate de 3-bromopropyle en solution chloroformique. On obtient 0,965 g de produit pur. F = 130°C (décomposition).

Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

max. : 264 nm $E_1^1 = 347$ $\epsilon = 18400$

Spectre RMN (CDCl₃) ppm

0,85 à 1,08 : CH₂-CH₃

1,88 et 1,93 : SCH₃ et O-C-CH₃
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$

7,01 : H₅ du thiazole

6,83 à 7,16 : COOCH-O

L'acétate de 3-bromopropyle utilisé à l'exemple 21 a été préparé comme suit :

On mélange 37 cm³ de bromure d'acétyle et 0,242 g de chlorure de zinc puis ajoute en 12 minutes à 15°C, 40 cm³ de propionaldéhyde. On laisse 15 heures sous agitation à température am-

biante puis distille à 53°-56°C (80/90 mm Hg). On mélange sous agitation et à température ambiante 5 cm³ du produit recueilli et 5 cm³ de chloroforme, ajoute par petites fractions 840 mg d'hexaméthylène tétramine, agite 10 minutes et obtient une solution chloroformique d'acétate de 3-bromopropyle utilisé immédiatement.

EXEMPLE 22 : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-acétyloxy éthyl isomère syn.

- 10 On opère comme à l'exemple 19 à partir de 5 g d'acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/((1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn et 1,55 cm³ d'acétate de bromoéthyl et obtient 0,867 g de produit attendu. F_m 150°C (décomposition).

15 Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

max. : 265 nm $E_1^1 = 347$ $\epsilon = 17800$

Spectre RMN (CDCl₃) ppm

2,26-2,35 : CH₃-CH

3,06-3,12 : S-CH₃ et OAc

20 5,38 : les CH₂S

10,4 : H₅ du thiazole et -CH₂-O

EXEMPLE 23 : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 2-chloro 2-propényle isomère syn.

- 25 Stade A : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/((1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido ceph-3-ème 4-carboxylate de 2-chloro 2-propényle isomère syn

On dissout sous atmosphère inerte 5 g d'acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/((1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn dans 16 cm³ de diméthylformamide et 0,477 g de carbonate de potassium. On ajoute goutte à goutte la solution acétonique de 3-iodo 2-chloro 1-propène préparée ci-dessous. Après 30 minutes, on distille l'acétone sous pression réduite à une température inférieure à 40°C. On mélange la solution de diméthylformamide avec 250 ml d'éther isopropylique, décante, sèche le résidu sous pression réduite et recueille 7,8 g de produit brut.

Stade B : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 2-chloro 2-

propényle isomère syn.

On opère comme au stade B de l'exemple 19 à partir de 7,8g de produit obtenu au stade précédent, et recueille 1,18 g de produit attendu. $F \sim 146^\circ\text{C}$ (décomposition).

5 Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

max. : 265 nm $E_1^1 = 377$ $\epsilon = 19000$

Spectre RMN (CDCl_3) ppm

2,03 : S-CH_3

3,63 : S-CH_2

10 4,83 à 5,6 : CO_2CH_2 et $\text{CH}_2=$

5,1- 5,18 : H_6

La solution acétonique de 3-iodo 2-chloro 1-propène utilisée au stade A de l'exemple a été préparée comme suit :

On mélange sous atmosphère inerte 6,1 cm³ de 2,3-dichloro 1-propène et 10 g d'iodure de sodium dans 43 ml d'acétone. On porte au reflux pendant 40 minutes, ramène à température ambiante et essore le chlorure de sodium formé. La solution acétonique de 3-iodo 2-chloro 1-propène est utilisée immédiatement.

EXEMPLE 24 : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de méthylthiométhyle isomère syn.

Stade A : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/((1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de méthylthiométhyle isomère syn.

25 On dissout sous atmosphère inerte 5 g d'acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/((1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn dans 16 cm³ de diméthylformamide et 480 mg de carbonate de potassium. On ajoute goutte à goutte 3,4 cm³ de chlorométhyl méthyl sulfure et agite pendant 25 minutes. On verse le mélange dans 200 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium essore le précipité formé, le dissout dans le chloroforme, lave avec une solution saturée en chlorure de sodium, sèche et concentre à sec sous pression réduite à une température inférieure 35 à 40°C. On reprend le résidu à l'éther de pétrole (Eb : 60°-80°C) jusqu'à concrétion du produit attendu. On obtient 5,2 g de produit utilisé tel quel pour le stade suivant.

Stade B : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de méthylthiométhyle isomère syn.

On dissout 5,05 g du produit obtenu au stade A dans 50 cm³ de méthanol et laisse 3 jours à température ambiante. On concentre sous pression réduite à une température inférieure à 40°C, reprend le résidu par 15 cm³ d'éther isopropylique et agite 20 minutes à température ambiante. On essore le précipité formé, le rince à l'éther isopropylique et obtient 4,5 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 92-8). On concentre à sec, reprend le résidu dans le chloroforme, précipite par addition d'éther isopropylique, essore, sèche et obtient 0,969 g de produit attendu. F = 140°C (décomposition).

Spectre UV : EtOH, ECl N/10)

max. : 265 nm $E_1^1 = 379$ $\epsilon = 18600$

Spectre RMN (CDCl₃) ppm

- 15 2,08 : S-CH₃ en 3
2,3 : S-CH₃ en 4
5,51 : CO₂-CH₂-S

EXEMPLE 25 : 3-méthylthiométhyl 7/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxvimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylate de 1/(2,2-diméthyl 1-oxopropyl) oxy/éthyle isomère syn.

Stade A : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/((1-méthyl 1-méthoxy) éthoxyimino/ acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylate de 1/(2,2-diméthyl 1-oxopropyl) oxy/éthyle isomère syn.

25 On introduit lentement sous atmosphère inerte, 3,72 g d'acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/((1-méthyl méthoxy) éthoxyimino/ acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn dans 7,5 cm³ de tétraméthyl urée. On ajoute 0,375 g de carbonate de potassium puis le tert-butyl carboxylate de 1-iodo éthyle, préparé ci-dessous et de nouveau en 1 heure 10, 1,125 g de carbonate de potassium. On agite 10 minutes puis verse le mélange réactionnel sur un mélange composé de 500 cm³ d'eau, 250 g de glace et 25 cm³ d'acide chlorhydrique N/10. On agite 15 minutes, extrait à l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau puis à l'aide d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, sèche et concentre à sec à une température inférieure à 30°C. On obtient 8,69 g de produit brut que l'on reprend dans l'éther de pétrole (60°-80°C) jusqu'à concrétion. On recueille 5,42 g de produit attendu.

40 Stade B : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-

hydroxyimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-/(2,2-di-méthyl 1-oxopropyl) oxy/ éthyle isomère syn.

On reprend le produit obtenu au stade précédent dans 55 cm³ d'acide formique à 88%, agite pendant 1 heure 30, filtre, ajoute 5 au filtrat 650 cm³ d'eau glacée et extrait au chloroforme. On lave la phase organique à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, sèche et concentre à sec sous pression réduite à une température inférieure à 35°C. On recueille 3,04 g de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 98-2). On concentre à sec et reprend le résidu dans le chloroforme et précipite par addition d'éther isopropylique, sèche et obtient 0,733 g de produit attendu. F_m 140°C.

Spectre UV : (EtOH, HCl N/10)

15 infl : 219 nm $E_1^1 = 265$
max : 265 nm $E_1^1 = 337$ $\epsilon = 18800$

Spectre RMN (CDCl₃) ppm

2,06 CH₃-S

1,19-1,23 : t-Bu

20 1,5-1,6 : $\text{CH}_3\text{-CH}$

3,33 et 3,9 : CH₂-S

Le tert-butyl carboxylate de 1-iodo éthyle utilisé au stade A de l'exemple a été préparé comme suit :

Stade a) Pivalate de 2-chloroéthyle

25 On mélange 61,4 cm³ de chlorure de pivaloyle et 250 mg de chlorure de zinc, agite 5 minutes, refroidit à +15°C et ajoute en 1 heure 40 cm³ d'acétaldéhyde. Après 15 heures à température ambiante, on distille sous pression réduite et recueille 29,01 g de produit distillant entre 56 et 58°C (27 mmHg)

30 Stade b) tert-butyl carboxylate de 1-iodo éthyle

On introduit lentement dans 20 cm³ de tétraméthylurée 7,45 g d'iodure de sodium, agite 10 minutes et ajoute 5 cm³ de pivalate de 2-chloroéthyle. On agite 30 minutes à 18°C et utilise ce réactif immédiatement.

35 EXEMPLE 26 : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de phénylméthyle isomère syn.

Stade A : Sel de sodium de l'acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn

On dissout 1g d'acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn dans 2 cm³ de diméthylformamide puis ajoute 3,5 cm³ d'une solution méthanolique d'acétate de sodium et 30 cm³ d'éthanol. On essore le précipité, rince à l'éthanol puis à l'éther éthylique et recueille 0,804 g de produit attendu.

Stade B : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de phénylméthyle isomère syn.

- 10 On mélange 0,84 g de produit préparé au stade A et 4 cm³ de diméthylformamide, ajoute lentement 0,21 cm³ de bromure de benzyle et laisse 1heure à température ambiante. On ajoute 40 cm³ d'eau, essore le précipité, rince à l'eau puis à l'éther isopropylique, sèche et obtient 0,605 g de produit brut que
- 15 l'on chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 95-5). Après cristallisation dans l'éther isopropylique, on obtient 0,225 g de produit pur. F = 114°C.

Spectre UV. (EtOH, ECl N/10)

Max. 263-264 nm ϵ : 19400

- 20 Spectre RMN : (CDCl₃) ppm.

2,01 : S-CH₃

7,08 : H₅ du thiazole

7,43 : H du phényle

5,3 : CO₂ CH₂ ϕ

- 25 EXEMPLE 27 : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-(oxo hexadecanoxv) méthyle isomère syn.

- On opère comme à l'exemple 19 à partir de 5 g d'acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/((1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn et 20 cm³ de solution acétonique de palmitate d'iodométhyle préparé ci-dessous. On obtient 2,02 g de produit après recristallisation dans l'éther de pétrole (60°-80°C). F = 125°C.

Spectre UV. (EtOH, ECl N/10)

- 35 Max. 264 nm E_1^1 = 268 ϵ = 18700

Spectre RMN (CDCl₃)

0,89 : CH₃ de l'ester

2,37 : CH₂ de l'ester

2,04 : S-CH₃

- 40 Le palmitate d'iodométhyle utilisé dans l'exemple a été

préparé comme suit :

Stade a : Palmitate de chlorométhyle

On chauffe à 80°C sous atmosphère inerte pendant 20 minutes 33 cm³ de chlorure de palmitoyle, 3 g de paraformaldéhyde et 5 50 mg de chlorure de zinc. On ramène à température ambiante, essore le précipité et le dissout dans 10 cm³ de chloroforme, ajoute 100 cm³ d'éthanol, essore, obtient 5 g de produit cristallisé.

Stade b : Palmitate d'iodométhyle

10 On porte au reflux pendant 20 minutes sous atmosphère inerte, le mélange de 4,116 g de produit obtenu au stade a et de 2,025 g d'iodure de sodium dans 20 cm³ d'acétone. On laisse revenir à température ambiante, filtre l'insoluble et recueille la solution acétonique que l'on utilise immédiatement.

15 EXEMPLE 28 : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxvimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de (2,2-diméthyl 1-oxopropoxy) méthyle isomère syn.

On opère comme au stade A de l'exemple 19 à partir de 5 g d'acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2- 20 /(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn et la solution de pivalate d'iodométhyle préparée à partir de pivalate de chlorométhyle et d'iodure de sodium dans l'acétone. On obtient après concrétion dans l'éther isopropylique 4,1 g de produit brut utilisé tel quel pour la 25 suite de la synthèse. On opère comme au stade B de l'exemple 19 et obtient 1,98 g de produit attendu. F = 140°C.

Spectre UV. (EtOH, ECl N/10)

Max. 264 nm $E_1^1 = 325$ $\epsilon = 17700$

Spectre RMN (CDCl₃) ppm

30 2,02 : CH₃-S
3,61 : CH₂-S
6,93 : H₅ du thiazole
1,24 : t.Bu

35 EXEMPLE 29 : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxvimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-oxopentoxy méthyle isomère syn.

On opère comme au stade A de l'exemple 19 à partir de 3,72 g d'acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido/ ceph-3- 40 ème 4-carboxylique isomère syn et de la solution de n-valérate

d'iodométhyle préparée ci-dessous. Le mélange réactionnel est extrait au chloroforme. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et concentrée à sec. On reprend à l'éther de pétrole (Eb : 60°-30°C), concentre à sec, reprend à l'éther de pétrole jusqu'à concrétion et recueille 4,8 g de produit attendu.

On opère comme au stade B de l'exemple 19 à partir de 4,7g du produit obtenu ci-dessus et 28,2 cm³ d'une solution d'acide formique à 90%. Après extraction au chloroforme et cristallisation dans l'éther isopropylique, on obtient 0,6 g de produit attendu. $F \sim 158^\circ\text{C}$ (décomposition).

Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

Max. : 265 nm $E_1^1 = 360$ $\epsilon = 19600$

Spectre RMN (CDCl₃) ppm.

15 2,03 : S-CH₃

0,82 à 0,97 : CH₃-CH₂

2,3 à 2,46 : C-CH₂
||
O

6,96 : E₅ du thiazole

20 Le n-valérate d'iodométhyle utilisé dans l'exemple a été préparé comme suit :

On agite pendant 4 heures à 90°C le mélange de 12 g de paraformaldéhyde et 48,2 g de chlorure de l'acide n-valérique auquel on a ajouté 0,3 g de chlorure de zinc. On distille sous 25 pression réduite à 71,5°-73°C (20 mmHg). On introduit 2,94 cm³ du produit recueilli et 2,25 g d'iodure de sodium dans 15 cm³ d'acétone, porte au reflux 20 minutes, laisse revenir à température ambiante, essore l'insoluble et recueille la solution acétonique de n-valérate d'iodométhyle que l'on utilise immédiatement.

EXEMPLE 30 : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxvimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-oxobutoxyméthyle isomère syn.

On opère comme au stade A de l'exemple 25, à partir de 35 3,72 g d'acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn et la solution de n-butyrate d'iodométhyle préparée ci-dessous. On obtient 4,52 g de produit que l'on mélange à 45 cm³ d'acide formique à 90%. On poursuit la 40 synthèse comme au stade B de l'exemple 25 et recueille 0,627 g

de produit attendu. $F = 160^{\circ}\text{C}$ (décomposition).

Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

inf. : 261 nm $E_1^1 = 290$ $\epsilon = 15300$

max. : 264 nm $E_1^1 = 355$ $\epsilon = 18800$

5 Spectre RMN (ppm)

0,86 à 1,02 : CH_3 du propyle

2,27 à 2,43 : $\text{CO}-\text{CH}_2$

5,88 : $\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$
 O

6,94 : H_5 du thiazole

10 Le n-butyrate d'iodométhyle a été préparé comme suit :

On mélange 12 g de paraformaldéhyde et 42,6 g de chlorure de n-butyryle et ajoute 1 g de chlorure de zinc, agite 3 heures à température ambiante puis 4 heures à 90°C . On distille (sous pression de 180-190 mm Hg) et recueille la fraction dont le point d'ébullition est compris entre $104-107^{\circ}\text{C}$. On introduit lentement 2,8 cm³ du produit recueilli dans le mélange de 6 cm³ de tétraméthylurée et de 3,4 g d'iodure de sodium, agite pendant 2 heures, essore et utilise le filtrat immédiatement.

15 EXEMPLE 31 : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxvimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate d'acétyloxyméthyle isomère syn.

On opère comme à l'exemple 19 à partir de 5 g d'acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/((1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ Acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn et 20 cm³ de solution acétonique d'acétate d'iodométhyle contenant 1,92 g d'acétate de chlorométhyle et 2,67 g d'iodure de sodium, et préparée extemporément. Avant la purification par chromatographie, on élimine l'acide formique résiduel par entraînement au nitrométhane. On recueille 1,677 g de produit attendu pur. $F \sim 120^{\circ}\text{C}$ (décomposition).

Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

max. : 263 nm $E_1^1 = 354$ $\epsilon = 17800$

Spectre RMN (DMSO) ppm

2 : CH_3S

35 2,04 : OAC

5,86 : COOCH_2O

6,72 : H_5 du thiazole

EXEMPLE 32 : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxvimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 3,3-diméthyl 2-oxobutyle isomère syn.

Stade A : 3-(méthylthio) méthyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 3,3-diméthyl 2-oxobutyle isomère syn

On opère comme au stade A de l'exemple 25 à partir de 5 g d'acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn, 0,47 g de carbonate de potassium, 27 cm³ de tétraméthylurée et 0,95 cm³ de bromopinacolone. On obtient 7,5 g de produit utilisé tel quel au stade suivant.

Stade B : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxvimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 3,3-diméthyl 2-oxobutyle isomère syn

On opère comme au stade B de l'exemple 25 à partir du produit obtenu au stade A et de 53 cm³ d'acide formique à 90%.

Avant la purification par chromatographie, on effectue un entraînement au nitrométhane pour éliminer l'acide formique résiduel. On obtient 1,392 g de produit attendu. F_u 160°C (décomposition).

Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

max. : 264 nm $E_1^1 = 388$ $\epsilon = 20500$

Spectre RMN (CDCl₃) ppm

25 1,23 : t.Bu

4,82-5,1 et 5,13-5,41 : COO-CH₂CO

EXEMPLE 33 : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxvimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-(1-oxopropyl) éthyle isomère syn.

On opère comme à l'exemple 19 à partir de 10 g d'acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn et 5,4 cm³ de propionate de bromoéthyle préparé extemporément. Après traitement à l'acide formique, on effectue un entraînement au nitrométhane pour éliminer l'acide formique résiduel. On obtient 1,5 g de produit attendu, qui sont de nouveau purifiés par chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 92,5-7,5). On recueille 0,566 g de produit pur. F_u 130°C.

40 Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

max. : 264 nm $E_1^1 = 364$ $\epsilon = 19300$

Spectre RMN (CDCl_3) ppm

1,5-1,6 : $\text{CH}_3\text{-CH}$

7,05 : H_5 du thiazole

5 Ce propionate de bromoéthyle a été préparé comme suit :

On mélange sous pression réduite 9 cm³ de bromure de propionyle et 50 mg de chlorure de zinc, refroidit la solution à -15°C, ajoute goutte à goutte 5,4 cm³ d'acétaldéhyde puis laisse revenir la température ambiante.

10 EXEMPLE 34 : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxvimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-/1-(oxobutyl) oxv/ éthyle isomère syn.

On opère comme à l'exemple 19 à partir de 5 g d'acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(1-méthyl
15 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn dans le diméthylacétamide à la place du diméthylformamide et de la solution de butyrate d'iodo éthyle préparée comme ci-dessous. Avant la purification par chromatographie, on élimine l'acide formique résiduel par entraînement au nitromé-
20thane. On obtient 0,530 g de produit attendu pur. F = 127°C.

Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

max. : 264 nm $E_1^1 = 353$ $\epsilon = 19200$

Spectre RMN (CDCl_3) ppm

0,87 à 1,03 : $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2$

25 1,54 -1,6 : $\text{CH}_3\text{-CH=}$

2,09 : $\text{CH}_3\text{-S}$

7,08 : H_5 du thiazole

Le butyrate d'iodo éthyle utilisé dans l'exemple a été préparé comme suit :

30 Stade a : Butyrate de chloroéthyle

On mélange à 16°C sous atmosphère inerte, 52 cm³ de chlorure de butyryl et 31 cm³ d'acétaldéhyde, verse dans un flacon ajoute 0,11 g de chlorure ferrique, ferme hermétiquement. Après 18 heures de repos à température ambiante, on verse le mélange
35 réactionnel dans 200 cm³ d'éther de pétrole (Eb : 60°-80°C), traite au charbon actif, filtre et distille le filtrat sous pression réduite à une température inférieure à 30°C. On recueille la fraction distillant entre 64 et 68°C (34 mm Hg).

Stade b : Butyrate d'iodoéthyle

40 On mélange 4 g de butyrate de chloroéthyle dans 16 cm³ de

diméthylacétamide et ajoute peu à peu 4 g d'iodure de sodium. On agite 15 minutes et utilise le mélange immédiatement.

EXEMPLE 35 : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxvimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-(1-oxo-5 hexadécyl) oxy/ éthyle isomère syn.

On opère comme à l'exemple 25 à partir de 744 mg d'acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn, 1,5 cm³ de tétraméthylurée, 78 mg de carbonate 10 de potassium, le palmitate d'iodoéthyl dans la tétraméthylurée préparé extemporément, et de nouveau 210 mg de carbonate de potassium. Après extraction au chloroforme, le produit recueilli est repris par 45 cm³ d'acide formique à 98%. Après extraction au chloroforme et concrétion dans l'éther de pétrole (Eb : 60°-15 80°C), on obtient 0,353 g de produit attendu. F = 108°C.

Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

Inf. : 218 nm $E_1^1 = 215$

max. : 265 nm $E_1^1 = 266$ $\epsilon = 18900$

Spectre RMN (CDCl₃) ppm

20 0,88 : CH₃(CH₂)_n

1,5-1,6 : CH₃-CH=

2,06 : CH₃-S

3,63 : les CH₂S

EXEMPLE 36 : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-25 hydroxvimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 2-propényle isomère syn.

On opère comme à l'exemple 19 à partir de 3,72 g d'acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxy-30 lique isomère syn dans le diméthylacétamide à la place du diméthylformamide et 1,85 cm³ d'iodure d'allyle. On obtient 1,128 g de produit pur. F ~ 137°C (décomposition).

Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

max. : 262 nm $E_1^1 = 393$ $\epsilon = 18500$

35 Spectre RMN (CDCl₃) ppm

2,08 : CH₃ S

4,73-4,83 : COO-CH₂

5,08 à 6,5 : CH=CH₂ et H du β lactame

7,08 : H₅ du thiazole

EXEMPLE 37 : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxvimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 2,2-diméthyléthyle isomère syn.

Stade A : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 2,2-diméthyléthyle isomère syn.

On porte au reflux une solution de 1,49 g d'acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique dans 30 cm³ d'acétate d'éthyle et 0,8 g de O(terbutyl) N-N'-diisopropylurée. On glace, essore et concentre à sec le filtrat sous pression réduite.

Stade B : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxvimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 2,2-diméthyléthyle isomère syn.

On reprend le résidu dans 7,5 cm³ d'acide formique à 67%, agite 15 minutes à 45°C, ajoute 3 cm³ d'eau, essore, élimine l'insoluble. On chasse le solvant du filtrat sous pression réduite à 35°C, reprend le résidu à l'aide d'une solution aqueuse d'éthanol (1-1) puis à l'eau, sèche et obtient 1,237 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 9-1). On obtient 0,47 g de produit pur. F = 107°C (décomposition).

Spectre UV (EtOH)

max. : 223 nm ϵ = 18100

max. : 260 nm ϵ = 13500

(EtOH, HCl N/10)

inf. : 220 nm

max. : 264 nm ϵ = 16600

30 Spectre RMN (CDCl₃) ppm

1,54 : t.Bu

2,11 : CH₃-S

7,08 : H₅ du thiazole

EXEMPLE 38 : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxvimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de (2-méthoxy 2-oxoéthyle isomère syn.

On opère comme à l'exemple 19 à partir de 3,44 g d'acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn, et 10 cm³ de solution acétonique d'iodomé-

thyl acétate préparée ci-dessous. On obtient 2,8 g de produit que l'on triture 10 minutes à 60°C avec 5,6 cm³ d'acide formique pur et 16,8 cm³ d'acide formique à 50x, élimine le précipité, effectue un entraînement au nitrométhane sur le filtrat et concentre à sec. On reprend le résidu par du chloroforme et précipite à l'éther isopropylique, sèche et recueille 1,65 g de produit brut. On reprend le résidu dans 90 cm³ d'acétate d'éthyle et 90 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1N, extrait à l'acétate d'éthyle, concentre à sec les phases organiques réunies, reprend le résidu au chloroforme et précipite par addition d'éther isopropylique. On purifie de nouveau par chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 92,5-7,5) et obtient 0,4 g de produit attendu pur. F = 156°C (décomposition).

15 Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

max. : 264 nm $E_1^1 = 383$ $\epsilon = 19200$

Spectre RMN (CDCl₃) ppm

2,07 : S-CH₃

3,68 : les S-CH₂

20 3,8 : COO-CH₃

7 : H₅ du thiazole.

L'iodométhyle acétate a été préparé comme suit :

On mélange sous atmosphère inerte 1,6 cm³ de monochloroacétate de méthyle, 2,72 g d'iodure de sodium dans 20 cm³ d'acétone et chauffe 25 minutes, au reflux, essore et recueille le filtrat que l'on emploie immédiatement.

EXEMPLE 39 : 3-méthoxyméthyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxvimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-(acétyloxy)éthyle isomère syn

30 Stade A : 3-méthoxyméthyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/((1-méthyl 1-méthoxy éthoxy) imino/ acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-(acétyloxyéthyle) isomère syn.

On agite 15 minutes à 20°C un mélange de 10,92 g d'acide 3-méthoxyméthyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/((1-méthyl 1-méthoxyéthoxy) imino/ acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn, 55 cm³ de diméthylformamide et 1,28 g de carbonate de potassium. On refroidit la solution à +5°C et ajoute 3,4 cm³ d'acétate de 1-bromoéthyle, agite 20 minutes, ajoute 0,1 g de carbonate de potassium et 0,3 cm³ d'acétate de 1-bromoéthyle, 40 agite 25 minutes, ajoute 550 cm³ d'eau, 150 cm³ d'acétate d'é-

thyle et 25 cm³ de solution aqueuse de bicarbonate de sodium (M),
décante, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche, concentre à sec
sous pression réduite à une température inférieure à 30°C. On
recueille 14,3 g de produit.

5 Stade B : 3-méthoxyméthyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydro-
xyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-(acétyloxy)
éthyle isomère syn

On dissout 14,3 g du produit du stade A dans 61 cm³ d'acide
formique à 66%, agite 10 minutes à 50°C, ajoute 24 cm³ d'eau,
10 élimine le précipité, concentre le filtrat sous pression réduite
reprend par 50 cm³ de chlorure de méthylène et 350 cm³ d'eau et
10 cm³ d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, décante,
extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche, distille
à sec sous pression réduite, reprend à l'acétate d'éthyle, esso-
15 re et sèche 4,87 g de produit attendu.

Spectre UV (EtOH)

max. : 223 nm $E_1^1 = 387$ $\epsilon = 19300$

max. : 259 nm $E_1^1 = 285$ $\epsilon = 14200$

Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

20 inf. : 219 nm $E_1^1 = 286$

max. : 261-262 nm $E_1^1 = 390$ $\epsilon = 19500$

Spectre RMN (DMSO) ppm

1,43-1,51 : $\text{CH}_3\text{-CH-}$

2,08 : oAc

25 3,58 : $\text{CH}_2\text{-S}$

3,25 : O-CH_3

6,75 : H_5 du thiazole

EXEMPLE 40 : 3-(éthoxy) méthyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hy-
droxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-(1-oxcéthyl)

30 oxy/éthyle isomère syn.

On opère comme à l'exemple 39 à partir de 6 g d'acide 3-
(éthoxy) méthyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-(1-méthyl
1-méthoxy) éthoxy imino/acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique
préparé à l'exemple 8 et 2,1 cm³ d'acétate de 1-bromoéthyle. On
35 obtient 1,76 g de produit attendu.

Spectre UV (EtOH)

inf. : 220 nm $E_1^1 = 268$

max. : 264 nm $E_1^1 = 369$ $\epsilon = 18900$

(EtOH, HCl N/10)

inf. : 219 nm $E_1^1 = 286$

max. : 261 nm $E_1^1 = 390$

$\epsilon = 19500$

Spectre RMN (DMSO) ppm

1-1,12-1,23 : CH_3 du O-Et

5 1,45-1,53 : CH_3 -CH

2,06 : OAc

6,73 : H_5 du thiazole

EXEMPLE 41 : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-(méthoxy
10 carbonyl) oxy/ éthyle isomère syn.

On opère comme à l'exemple 19 à partir de 3,72 g d'acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino) thiazol-4-yl 2-(1-méthyl 1-méthoxy éthoxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxyli-
15 préparé ci-dessous et obtient 1,12 g de produit attendu pur.

Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

max. : 265 nm $E_1^1 = 365$ $\epsilon = 19400$

Spectre RMN (CDCl_3) ppm

1,53-1,63 : CH_3 -CH

20 2,06 : S- CH_3

3,83 : COOCH_3

7,05 : H_5 du thiazole

6,75 à 7,16 : CH - CH_3

Le carbonate d'iodoéthyle et de méthyle utilisé dans l'e-
25 xemple a été préparé comme suit :

a) chloroformiate de 1-chloroéthyle

On fait barboter du chlore dans 200 cm³ de chloroformiate d'éthyle pendant 8 heures, bouche hermétiquement et laisse 5
jours au repos. On concentre sous pression réduite (50 mm Hg) et
30 recueille la fraction distillant entre 42° et 46°C.

b) carbonate de chloroéthyle et de méthyle

On mélange sous atmosphère inerte 5 cm³ de chloroformiate d'éthyle et 16 cm³ de méthanol et agite 1 heure à température ambiante.

35 c) carbonate d'iodoéthyle et de méthyle

On reprend le mélange par 38 cm³ d'acétone, ajoute 10,9 g d'iodure de sodium, porte 5 minutes à reflux puis laisse revenir à température ambiante. On distille sous pression réduite à une température inférieure à 40°C, reprend le résidu par 100 cm³

d'éther et 75 cm³ d'eau. On décante, extrait la phase aqueuse à l'éther, lave la phase organique à l'eau puis avec une solution aqueuse de métabisulfite de sodium (0,25M) puis à l'eau et enfin avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche, concentre à sec sous pression réduite (température max. 40°C) et utilise le mélange immédiatement.

EXEMPLE 42 : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-(éthoxy-carbonyl) oxy/ éthyle isomère syn.

- 10 On opère comme à l'exemple 19 à partir d'acide 3-méthylthio-méthyl 7-/2-(2-tritylamino) thiazol-4-yl 2-(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn et de carbonate d'iodoéthyle et d'éthyle.

Le carbonate d'iodoéthyle et d'éthyle a été préparé suivant un mode opératoire identique à celui donné à l'exemple 41 pour la préparation du carbonate d'iodoéthyle et de méthyle.

Spectre RMN (CDCl₃) ppm

1,2 à 1,45 : CH₃ du COO-Et.

1,55-1,64 : CH₂-CH-

20 6,9 : H₅ du thiazole

2,08 : S-CH₃

EXEMPLE 43 : 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-(méthoxy-carbonyl) oxy/ méthyle isomère syn

- 25 On opère comme à l'exemple 19 à partir de 5 g d'acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétamido/ ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn et de 7,93 g de carbonate monoiodé préparé ci-dessous. On obtient 0,537 g de produit pur.

30 Spectre UV (EtOH, HCl N/10)

max. : 265 nm $E_1^1 = 371$ $\epsilon = 19200$

Spectre RMN (CDCl₃) ppm.

2,03 : S-CH₃

3,85 : CO₂CH₃

35 6,96 : H₅ du thiazole

5,91 : CO₂CH₂

donne 56 heures au repos. On concentre sous pression réduite et recueille 7,8 cm³ de produit distillant entre 59° et 61°C (50 mm Hg).

b) carbonate monoiodé

5 On chauffe 1 heure 30 à 30°C 5 cm³ du produit obtenu précédemment, 7,8 g d'iodure de sodium et 30 cm³ d'acétone. On concentre à sec, reprend le résidu par 100 cm³ d'éther et 100 cm³ d'eau, agite 5 minutes, décante et extrait la phase aqueuse à l'éther. On lave la phase organique avec une solution aqueuse
10 de métabisulfite de sodium (0,25M) puis à l'eau et enfin avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche et évapore à sec sous pression réduite (température maximum 40°C). On recueille 7,93 g de réactif que l'on utilise immédiatement.

EXEMPLE 44 : Acide 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2/(carboxyméthoxy) imino/ acétyl/ amino/ 3-(méthylthiométhyl) ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn.

Stade A : Sel de triéthylamine de l'acide 7-//2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-(hydroxyimino) acétyl/ amino/ 3-(méthylthiométhyl) ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn.

20 On met en solution 14,88 g de 7-//2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(1-méthyl 1-méthoxy) éthoxy imino/ acétyl/ amino/ 3-(méthylthiométhyl) ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn dans 60 cm³ d'acétone à l'aide de 20 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On agite 1 heure 10 minutes à température ambiante, chasse l'acétone, dilue avec 100 cm³ d'eau, essore et lave à l'eau. On
25 reprend le produit brut par 60 cm³ d'acétone et 6 cm³ d'eau. On ajoute 2,8 cm³ de triéthylamine, amorce la cristallisation et délite par 20 cm³ d'acétone, essore, empâte à l'acétone puis à l'éther. On obtient un premier jet de 11,4 g puis après reprise
30 du résidu à l'acétone 0,85 g d'un deuxième jet, on obtient donc en tout 12,25 g de produit.

Spectre RMN (DMSO) ppm

1,96 : CH₃-S-

6,66 : proton en 5 du thiazole

35 7,36 : protons du trityle

Stade B : Sel de triéthylamine de l'acide 7-//2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(1,1-diméthyléthoxy) carbonylméthoxy imino/ acétyl/ amino/ 3-(méthylthiométhyl) ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn.

On mélange 3,09 g de sel de triéthylamine obtenus au stade
40 A avec 30 cm³ d'eau déminéralisée et 60 cm³ de chlorure de mé-

thylène, puis ajoute à 20°C 5 cm³ de triéthylamine puis 4,8 g de bromacétate de tert-butyle. On agite 2 heures 30 à 20-25°C. On acidifie par 10 cm³ d'acide chlorhydrique 2N, décante, lave au chlorure de méthylène puis par deux fois 100 cm³ d'eau. On ré-extrait les eaux de lavage au chlorure de méthylène (2 fois 20 cm³). On sèche les phases organiques, essore, rince et distille à sec sous vide. On empâte la résine formée à l'éther, essore, rince à l'éther et sèche sous vide à 20°C. On obtient 3 g d'acide. Le produit est repris dans un mélange benzène 7,5 10 cm³ et triéthylamine 0,7 cm³. Après dissolution on dilue par 75 cm³ d'éther, essore le précipité et rince par 3 fois 2 cm³ d'éther. On sèche le produit obtenu soit 2,4 g. Le produit est utilisé tel quel pour le stade suivant.

Spectre RMN (CDCl₃) ppm

- 15 2,04 : CH₃-S-
 4,76 : =N-O-CH₂-
 6,9 : proton en 5 du thiazole
 7,36 : protons du trityle

Stade C : Acide 7-//2-(2-amino thiazole-4-yl) 2-/(carboxyméthoxy) imino. acétyl/ amino/ 3-(méthylthiométhyl) ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn

On agite à 20°C pendant 25 minutes un mélange de 2,3 g de sel obtenu au stade B dans 11,5 cm³ d'acide trifluoroacétique. On distille au bain d'eau la majorité de l'acide trifluoroacétique. On reprend par 100 cm³ d'éther isopropylique en refroidissant. On agite 30 minutes à 20°C, essore, rince à l'éther isopropylique et sèche le produit sous vide à 20°C. On obtient 1,957 g de produit brut. On purifie le produit comme suit :

On dissout le produit brut dans un mélange de 5 cm³ de carbonate acide de sodium molaire et 0,3 cm³ de triéthylamine et on dilue la solution par 5 cm³ d'eau salée saturée. On chromatographie sur silice en éluant par de l'eau salée (2M) à 4% de carbonate acide de sodium molaire. On précipite les éluations à pH4 par de l'acide formique à 50% d'eau. Après lavage et séchage 35 on obtient 0,376 g de produit attendu.

Analyse : C₁₆ H₁₇ O₇ N₅ S₃ = 487,534

Calculé : Cx 39,42 Hx 3,51 Nx 14,36 Sx 19,73

Trouvé : 39,6 3,7 14,2 18,7

Spectre RMN : (DMSO) ppm

40 2 : CH₃-S-

4,63 : $N-O-CH_2-$

6,85 : proton en 5 du thiazole

EXEMPLE 45 : Acide 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-/(éthoxycarbonyloxy) imino/ acétyl/ amino/ 3-(méthylthiométhyl) ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn.

Stade A : Sel de triéthylamine de l'acide 7-//2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-/(éthoxycarbonyloxy) imino/ acétyl/ amino/ 3-(méthylthiométhyl) ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn.

On mélange 2,32 g de sel de triéthylamine obtenu au stade A de l'exemple 44 dans un mélange de 23 cm³ de chlorure de méthylène sec et 0,5 cm³ de pyridine. On ajoute en 3 minutes, à température ambiante 0,6 cm³ de chloroformate d'éthyle. On abandonne 15 minutes à température ambiante. On ajoute 25 cm³ d'eau contenant 6 cm³ d'acide chlorhydrique normal. On décante et rince la phase aqueuse par 5 cm³ de chlorure de méthylène. On réunit les phases organiques et les sèche. On essore, rince au chlorure de méthylène puis chasse le solvant. On reprend le résidu par 20 cm³ d'acétate d'éthyle et agite jusqu'à dissolution totale. On ajoute 0,5 cm³ de triéthylamine. Le sel précipite. On essore, rince à l'acétate d'éthyle puis à l'éther. On sèche et obtient 1,49 g de produit.

Stade B : Acide 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-/(éthoxycarbonyloxy) imino/ acétyl/ amino/ 3-(méthylthiométhyl) ceph-3-ème 4-carboxylique isomère syn.

On reprend la totalité du sel obtenu au stade précédent dans 7,6 cm³ d'acide formique à 67%. On agite 10 minutes à 45°C. On essore le triphénylcarbinol et rince à l'acide formique à 67%. Après séchage on obtient 0,434 g de produit. Le solvant est chassé sous pression réduite à 35°C environ. Le résidu est repris à l'eau. On délite, essore puis rince à l'eau. Au produit brut obtenu, on ajoute 0,319 g de produit brut de façon identique lors d'une autre manipulation. Le produit est mis en solution dans une solution 0,5M de carbonate acide de sodium puis fixé sur 30 g de silice. On élue par de l'eau salée (3M) contenant 4% de carbonate acide de sodium. Les fractions contenant le produit attendu sont acidifiées par de l'acide acétique (pH3). Le produit purifié précipite. On abandonne 30 minutes à température ambiante puis essore et empâte quatre fois à l'eau. On sèche sous pression réduite et obtient 0,708 g de produit attendu.

Analyse : $C_{17} H_{19} O_7 N_5 S_3 = 501,56$

Calculé : Cx 40,7 Hx 3,8 Nx 14,0 Sx 19,2

Trouvé : 40,7 3,7 13,9 19,3

Spectre RMN (DMSO) ppm

5 1,26 (k) : $CO_2 CH_2-CH_3$ $J = 7Hz$

2 : CH_3-S-

4,25 (q) : $CO_2-CH_2-CH_3$ $J = 7Hz$

7,11 : proton en 5 du thiazolye

EXEMPLE 46 : On a réalisé des préparations pour injections
10 de formule :

A - Acide 3-méthoxyméthyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl)

2-hydroxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylique

isomère syn 500 mg

- excipient aqueux stérile q.s.p. 5 cm³

15 B - Acide 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxy-

lique isomère syn 500 mg

- excipient aqueux stérile q.s.p. 5 cm³

EXEMPLE 47 : On a réalisé des gélules répondant à la for-

20 mule :

A - 3-méthoxyméthyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylate de (1-

oxopropoxy) méthyle isomère syn 250 mg

- excipient q.s.p. une gélule terminée à 400 mg

25 B - 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylate de

1-oxopropoxyméthyle isomère syn 250 mg

- excipient q.s.p. une gélule terminée à 400 mg

30 C - 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido/ceph-3-ème 4-carboxylate de

1-(acétyloxy) éthyle isomère syn 250 mg

- excipient q.s.p. une gélule terminée à 400 mg

D - 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido ceph-3-ème 4-carboxylate de

35 1-(méthoxycarbonyl) oxy/éthyle isomère syn 250 mg

- excipient q.s.p. une gélule terminée à 400 mg

E - 3-méthylthiométhyl 7-/2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétamido ceph-3-ème 4-carboxylate de

1-(éthoxycarbonyl) oxy/éthyle isomère syn 250 mg

40 - excipient q.s.p. une gélule terminée à 400 mg.

Etude pharmacologique des produits de l'invention.Activité in vitro. méthode des dilutions en milieu liquide.

On prépare une série de tubes dans lesquels on répartit une même quantité de milieu nutritif stérile. On distribue dans chaque tube des quantités croissantes du produit à étudier, puis chaque tube estensemencé avec une souche bactérienne. Après incubation de vingt-quatre ou quarante-huit heures à l'étuve à 37°C, l'inhibition de la croissance est appréciée par transillumination ce qui permet de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en $\mu\text{g}/\text{cm}^3$.

Les résultats suivants sont obtenus :

500 M

3 M

500 M

3 M

500 M

3 M

500 M

3 M

500 M

3 M

500 M

3 M

500 M

3 M

500 M

3 M

Produit de l'exemple : 1

<u>S O U C H E S</u>	C. M. I. en µg/ml	
	24 h	48 h
Staphylococcus aureus ATCC 6 538 Pen-Sensibles	1	1
Staphylococcus aureus UC † 128 Pen-Résistant	0,5	1
Staphylococcus aureus exp. n°54 146	0,5	2
Streptococcus pyogènes A 561	0,2	0,2
Streptococcus faecalis 5 432	10	10
Streptococcus faecalis 99 F 74	10	20
Bacillus subtilis ATCC 6 635	1	2
Escherichia Coli Sensible Tétracycline ATCC 9 637	1	1
Escherichia Coli Résistant Tétracycline ATCC 11 303	0,5	0,5
Escherichia Coli Exp. TO ₂₆ B ₆	0,5	1
Escherichia Coli Résistant Gentamicine Tobramycine R 55 123 D	1	1
Klebsiella pneumoniae Exp. 52 145	0,2	0,5
Klebsiella pneumoniae 2 535 Résistant Gentamycine	0,5	1
Proteus mirabilis (indol-) A 235	0,3	0,5
Salmonella typhimurium 420	0,5	1

4536

79

0034536

Produit de l'exemple : 2

<u>S O U C H E S</u>	C. M. I. en µg/ml	
	24 h	48 h
Staphylococcus aureus ATCC 6 538 Pen-Sensibles	3	5
Staphylococcus aureus UC 1 128 Pen-Résistant	5	10
Staphylococcus aureus exp. n°54 146	3	5
Streptococcus pyogènes A 561	0,3	0,5
Bacillus subtilis ATCC 6 635	10	20
Escherichia Coli Sensible Tétracycline ATCC 9 637	20	20
Escherichia Coli Résistant Tétracycline ATCC 11 303	3	3
Escherichia Coli Exp. TO _{26B6}	2	3
Escherichia Coli Résistant Gentamicine Tobramycine R 55 123 D	5	10
Klebsiella pneumoniae Exp. 52 145	3	3
Klebsiella pneumoniae 2 536 Résistant Gentamycine	20	20
Proteus mirabilis (indol-) A 235	3	3
Salmonella typhimurium 420	5	5

Produit de l'exemple : 3.

<u>S O U C H E S</u>	C. M. I. en µg/ml	
	24 h	48 h
Staphylococcus aureus ATCC 6 538 Pen-Sensibles	1	2
Staphylococcus aureus UC 1 128 Pen-Résistant	3	3
Staphylococcus aureus exp. n°54 146	2	2
Streptococcus pyogènes A 561	≤ 0,02	≤ 0,02
Streptococcus faecalis 5 432	20	40
Streptococcus faecalis 99 F 74	20	> 40
Bacillus subtilis ATCC 6 635	1	3
Escherichia Coli Sensible Tétracycline ATCC 9 637	1	1
Escherichia Coli Résistant Tétracycline ATCC 11 303	0,1	0,1
Escherichia Coli Exp. TO ₂₆ ^B ₆	0,2	0,2
Escherichia Coli Résistant Gentamicine Tobramycine R 55 123 D	0,5	0,5
Klebsiella pneumoniae Exp. 52 145	0,05	0,1
Klebsiella pneumoniae 2 536 Résistant Gentamycine	0,5	0,5
Proteus mirabilis (indol-) A 235	0,05	0,05
Salmonella typhimurium 420	0,5	0,5
Providencia DU 48	5	5
Serratia Résistant Gentamicine 2 532	2	2

Produit de l'exemple : 4

<u>S O U C H E S</u>	C. M. I. en $\mu\text{g/ml}$	
	24 h	48 h
Staphylococcus aureus ATCC 6 538 Per-Sensibles	0,2	0,5
Staphylococcus aureus UC 1 128 Per-Résistant	0,5	0,5
Staphylococcus aureus exp. n°54 145	0,2	0,5
Streptococcus pyogènes A 561	$\leq 0,02$	$\leq 0,02$
Streptococcus faecalis 5 432	5	10
Streptococcus faecalis 99 F 74	3	10
Bacillus subtilis ATCC 6 635	0,5	1
Escherichia Coli Sensible Tétracycline ATCC 9 637	2	3
Escherichia Coli Résistant Tétracycline ATCC 11 303	0,2	0,5
Escherichia Coli Exp. TO ₂₆ B ₆	0,5	0,5
Escherichia Coli Résistant Gentamicine Tobramycine R 55 123 D	1	1
Klebsiella pneumoniae Exp. 52 145	0,2	0,2
Klebsiella pneumoniae 2 536 Résistant Gentamycine	2	3
Proteus mirabilis (indol-) A 235	0,5	1
Salmonella typhimurium 420	1	1

Produit de l'exemple : 6

<u>S O U C H E S</u>	C. M. I. en µg/ml	
	24 h	48 h
Staphylococcus aureus ATCC 6 538 Pen-Sensibles	1	2
Staphylococcus aureus UC 1 128 Pen-Résistant	2	2
Staphylococcus aureus exp. n°54 146	2	2
Streptococcus pyogènes A 561	0,05	0,05
Streptococcus faecalis 5 432	1	> 40
Streptococcus faecalis 99 F 74	2	> 40
Bacillus subtilis ATCC 6 635	1	2
Escherichia Coli Sensible Tétracycline ATCC 9 637	3	3
Escherichia Coli Résistant Tétracycline ATCC 11 305	0,5	0,5
Escherichia Coli Exp. TO ₂₆ B ₆	1	1
Escherichia Coli Résistant Gentamicine Tobramycine R 55 123 D	1	1
Klebsiella pneumoniae Exp. 52 145	0,1	0,1
Klebsiella pneumoniae 2 536 Résistant Gentamycine	2	2
Proteus mirabilis (indol-) A 235	0,2	0,2
Salmonella typhimurium 420	1	2
Serratia Résistant Gentamicine 2 532	2	3

Produit de l'exemple 7

SOUCHES	C.M.I. en ug/ml	
	24 H	48 H
Staphylococcus aureus ATCC 6 538 Pen-Sensibles	0,2	0,5
Staphylococcus aureus UC 1 128 Pen-Résistant..	0,5	0,5
Staphylococcus aureus exp. n° 54 146	0,2	0,5
Streptococcus pyogènes A 561	≤0,02	≤0,02
Streptococcus faecalis 5 432	10	20
Streptococcus faecalis 99 F 74	3	20
Escherichia Coli Sensible Tétracycline 7624 ..	3	3
Escherichia Coli Résistant Tétracycline ATCC 11 303	1	1
Escherichia Coli Exp. TO ₂₆ B ₆	2	2
Escherichia Coli Résistant Gentamicine, Tobramycine R 55 123 D	5	5
Klebsiella pneumoniae Exp. 52 145	1	1
Klebsiella pneumoniae 2 536 Résistant Genta- mycine	10	10
Proteus mirabilis (indol-) A 235	1	2
Salmonella typhimurium 420	5	5

Produit de l'exemple 8

SOUCHES	C.M.I. en ug/ml	
	24 H	48 H
Staphylococcus aureus ATCC 6 538 Pen-Sensibles	0,5	0,5
Staphylococcus aureus UC 1 128 Pen-Résistant..	1	1
Staphylococcus aureus exp. n° 54 146	0,5	1
Streptococcus pyogenes A 561	0,05	0,05
Streptococcus faecalis 5 432	5	10
Streptococcus faecalis 99 F 74	2	10
Escherichia Coli Sensible Tétracycline 7624 ..	1	1
Escherichia Coli Résistant Tétracycline ATCC 11 303	0,5	0,5
Escherichia Coli Exp. TO ₂₆ E ₆	0,5	1
Escherichia Coli Résistant Gentamicine, Tobramycine R 55 123 D	1	1
Klebsiella pneumoniae Exp. 52 145	0,5	0,5
Klebsiella pneumoniae 2 536 Résistant Genta- mycine	2	3
Proteus mirabilis (indol-) A 235	0,5	1
Salmonella typhimurium 420	1	1

Produit de l'exemple 17

SOUCHES	C.M.I. en ug/ml	
	24 H	48 H
Staphylococcus aureus ATCC 6 538 Pen-Sensibles	0,5	0,5
Staphylococcus aureus UC 1 128 Pen-Résistant..	0,5	0,5
Staphylococcus aureus exp. n° 54 146	1	1
Streptococcus pyogènes A 561	≤0,02	≤0,02
Escherichia Coli Sensible Tétracycline 7624 ..	3	5
Escherichia Coli Résistant Tétracycline ATCC 11 303	3	5
Escherichia Coli Exp- TO ₂₆ B ₆	2	2
Escherichia Coli Résistant Gentamicine, Tobramycine R 55 123 D	3	3
Klebsiella pneumoniae Exp. 52 145	0,5	1
Klebsiella pneumoniae 2 536 Résistant Genta- mycine	10	10
Proteus mirabilis (indol-) A 235	1	2
Salmonella typhimurium 420	1	5

Produit de l'exemple 18

SOURCES	C.M.I. en ug/ml	
	24 H	48 H
Staphylococcus aureus ATCC 6 538 Pen-Sensibles	0,5	0,5
Staphylococcus aureus UC 1 128 Pen-Résistant..	1	2
Staphylococcus aureus exp. n° 54 146	1	1,5
Streptococcus pyogènes A 561	≤0,02	≤0,02
Escherichia Coli Sensible Tétracycline 7624 ..	3	5
Escherichia Coli Résistant Tétracycline ATCC 11 303	1	2
Escherichia Coli Exp. TO ₂₆ B ₆	3	3
Escherichia Coli Résistant Gentamicine, Tobramycine R 55 123 D	2	2
Klebsiella pneumoniae Exp. 52 145	0,5	0,5
Klebsiella pneumoniae 2 536 Résistant Genta- mycine	10	10
Proteus mirabilis (indol-) A 235	1	2
Salmonella typhimurium 420	3	5

Produit de l'exemple 44

SOUCHES	C.M.I. en ug/ml	
	24 H	48 H
Staphylococcus aureus ATCC 6 538 Pen-Sensibles	3	5
Staphylococcus aureus UC 1 128 Pen-Résistant..	5	5
Staphylococcus aureus exp- n° 54 146	5	10
Streptococcus pyogènes A 561	0,2	0,2
Escherichia Coli Sensible Tétracycline 7624 ..	1	2
Escherichia Coli Résistant Tétracycline ATCC 11 303	0,2	0,5
Escherichia Coli Exp. TO ₂₆ B ₆	0,5	0,5
Escherichia Coli Résistant Gentamicine, Tobramycine R 55 123 D	2	2
Klebsiella pneumoniae Exp. 52 145	0,2	0,5
Klebsiella pneumoniae 2 536 Résistant Genta- mycine	1	1
Proteus mirabilis (indol-) A 235	0,05	0,1
Proteus vulgaris (indol +) A 232	0,1	0,1
Salmonella typhimurium 420		
PROVIDENCIA DU 48.....	1	5
SERRATIA RESISTANT GENTAMICINE 2 532.....	1	1

Produit de l'exemple 45

SOUCHES	C.M.I. en ug/ml	
	24 H	48 H
Staphylococcus aureus ATCC 6 538 Pen-Sensibles	0,5	0,5
Staphylococcus aureus UC 1 128 Pen-Résistant..	1	1
Staphylococcus aureus exp. n° 54 146	0,5	1
Streptococcus pyogènes A 561	≤0,02	≤0,02
Streptococcus faecalis 5 432	10	10
Streptococcus faecalis 99 F 74	3	10
Escherichia Coli Sensible Tétracycline 7624 ..	1	2
Escherichia Coli Résistant Tétracycline ATCC 11 303	0,5	0,5
Escherichia Coli Exp. TO ₂₆ B ₆	1	1
Escherichia Coli Résistant Gentamicine, Tobramycine R 55 123 D	1	1
Klebsiella pneumoniae Exp. 52 145	0,2	0,5
Klebsiella pneumoniae 2 536 Résistant Genta- mycine	3	3
Proteus mirabilis (indol-) A 235	0,5	1
Salmonella typhimurium 420	2	2
SERRATIA RESISTANT GENTAMICINE 2 532.....	3	5

34536

89

0034536

Dans le tableau suivant, les souches utilisées sont les suivantes :

Souche	A	Staphylococcus aureus ATCC 6 538 Pen-Sensibles.
"	B	Staphylococcus aureus UC 1 128 Pen-Résistant
"	C	Staphylococcus aureus exp. n° 54 146
"	D	Streptococcus pyogenes A 561
"	E	BACILLUS subtilis ATCC 6 633
"	F	Escherichia Coli Résistant Tétracycline ATCC 11 303
"	G	Escherichia Coli Exp. T026B6
"	H	Escherichia Coli Résistant Gentamicine Tobramycine R 55 123 D
"	I	Klebsiella pneumoniae Exp. 52 145
"	J	Klebsiella pneumoniae 2 536 Résistant Gentamycine
"	K	Proteus mirabilis (Indol-) A 235
"	L	Proteus vulgaris A 232
"	M	Salmonella typhimurium 420

Les Résultats sont exprimés en CMI après 24 heures d'incubation.

SOUCHES Produits des exemples		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
9	2	2	2	2	≤ 0,02	3	1	1	2	0,5	3	0,2	10	2
10	1	2	1	1	≤ 0,02	2	0,5	1	1	1	3	0,5	2	2
11	2	3	2	2	≤ 0,02	2	0,5	1	1	1	3	0,5	2	2
12	2	3	2	2	0,05	5	1	3	3	1	5	1	5	3
13	1	2	1	1	≤ 0,02	1	2	5	5	2	10	1	-	3
14	3	10	3	0,05	2	0,5	1	1	1	0,2	3	0,2	2	2

2°) ACTIVITE ANTIBIOTIQUE IN VIVO PER OS CHEZ LA SOURIS

On utilise des souris mâles (CDI Charles River)
d'un poids moyen de 21 à 22 g.

L'infection a été réalisée par voie intra-péritonéale avec 0,5 ml d'une culture de 22 heures d'une souche de *Staphylococcus aureus* n° 54 146 (Antibiotic Medium 3 à PH 7,0) diluée au 1/6 en eau physiologique.

Les produits ont été administrés à diverses doses sous 0,5 ml d'eau distillée, per os, par intubation, à des lots de 10 animaux 1 h, 5h et 24h après l'injection infectante.

On obtient les résultats suivants.

Produit	Dose x 3 Per os	Souris survivantes au 10° Jour
Exemple 5	0,1	2
	0,25	9
	0,5	10
Exemple 22	0,1	9
	0,25	10
	0,5	10
Exemple 28	0,1	1
	0,25	7
	0,5	9
Exemple 29	0,1	0
	0,25	5
	0,5	9
Exemple 30	0,1	0
	0,25	7
	0,5	10

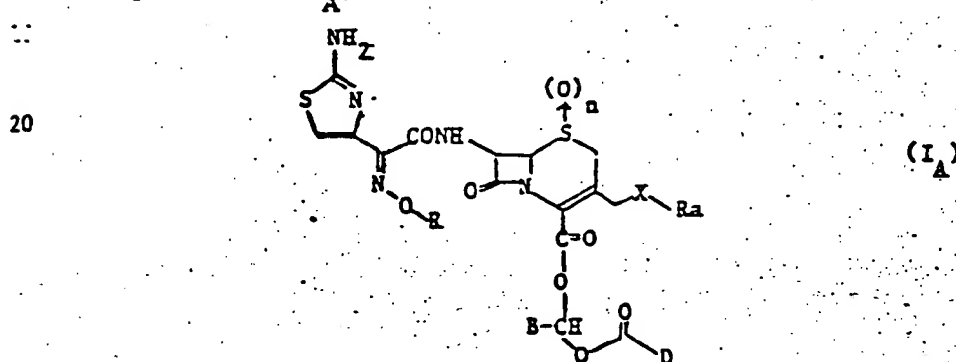
dans laquelle R, A et n sont définis comme à la revendication 1, Ra représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle ayant au plus 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, ou un radical a-alkyle éventuellement substitué,

et X représente un atome de soufre ou un atome d'oxygène, ainsi que les sels des produits de formule (I) avec les acides minéraux ou organiques.

3. - Les produits de formule générale (I) telle que définie à la revendication 2, dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical carboxylique libre, estérifié ou salifié, ou par un radical amino et Ra représente un radical alkyle ayant au plus 6 atomes de carbone.

4. - Les produits de formule générale (I) telle que définie à la revendication 2 ou 3, dans laquelle Ra représente un radical méthyle et n représente le nombre 0.

5. - Les produits selon la revendication 2, répondant à la formule générale (I_A) :



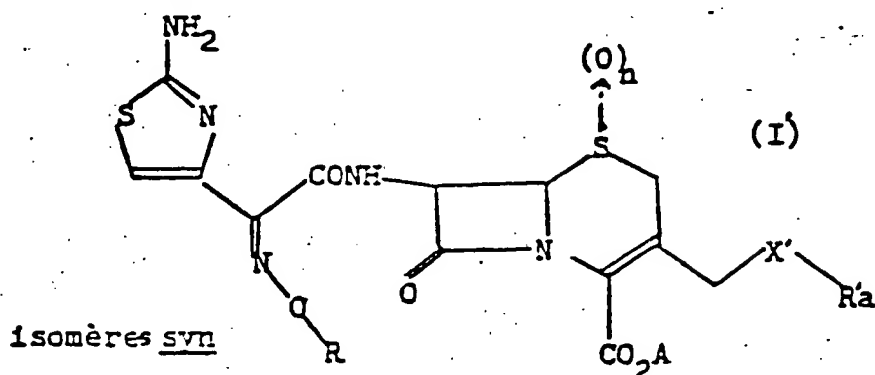
dans laquelle R, n, X et Ra sont définis comme à la revendication 2, B représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, éventuellement substitué, renfermant de 1 à 5 atomes de carbone et D représente un radical alkyle ou alkoxy linéaire ou ramifié, éventuellement substitué, renfermant de 1 à 15 atomes de carbone ainsi que leurs sels avec les acides minéraux ou organiques.

6. - Les produits selon la revendication 5, caractérisé en ce que D représente un radical alkyle ou alkoxy, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué, renfermant de 1 à 5 atomes de carbone.

7. - L'un quelconque des produits de formule I selon la revendication 2, dont les noms suivent :

REVENDICATIONS

1. - Les produits de formule générale (I') :



dans laquelle R représente,

soit un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle ou cycloalkyle ayant au plus 6 atomes de carbone,

soit un radical acyle,

chacun de ces radicaux étant éventuellement substitué,

soit R représente un radical alkoxycarbonyle,

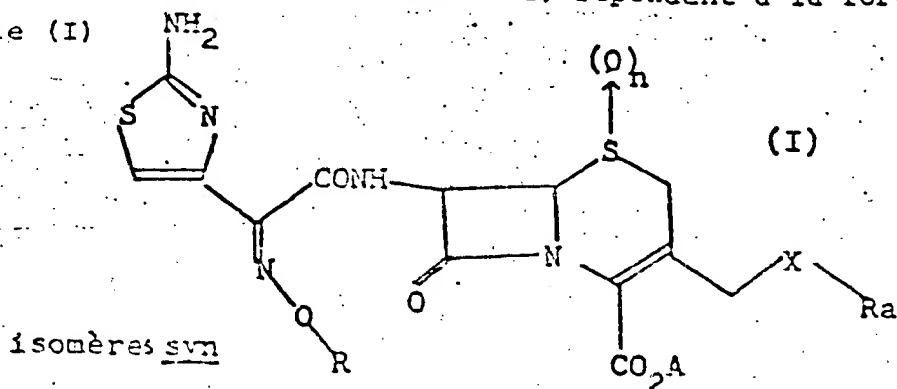
10 A représente un atome d'hydrogène, un équivalent de métal alcalin, alcalino-terreux, de magnésium, d'ammonium ou d'une base organique aminée, ou A représente le reste d'un groupement ester facilement clivable,

R'a représente un radical alkyle éventuellement interrompu par
15 un hétéroatome, alkényle ou alkynyle ayant au plus 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, ou un radical aralkyle éventuellement substitué,

n est égal à 0, 1 ou 2,

X' représente un atome de soufre éventuellement oxydé sous forme
20 de sulfoxyde ou de sulfone, ou un atome d'oxygène, ainsi que les sels des produits de formule (I') avec les acides minéraux ou organiques.

2. - Les produits selon la revendication 1, répondant à la formule générale (I)

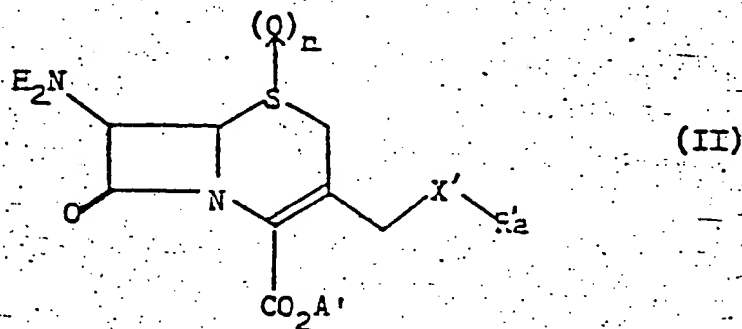


- l'acide 3-méthoxyméthyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/ ceph-3-ème 4-carboxylique,
- l'acide 3-méthoxyméthyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétyl/ amino/ ceph-3-ème 4-carboxylique,
- 5- l'acide 3-méthylthiométhyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/ ceph-3-ème 4-carboxylique,
- l'acide 3-méthylthiométhyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétyl/ amino/ ceph-3-ème 4-carboxylique,
- l'acide 3-éthoxyméthyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/ ceph-3-ème 4-carboxylique, ainsi que leurs sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium, l'ammoniaque, les bases organiques aminées, l'acide et leurs esters facilement clivables.

8. - L'un quelconque des produits de formule I, selon la revendication 2 ou 5, dont les noms suivent :

- le 3-méthylthiométhyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-acétyloxyéthyle,
- le 3-méthoxyméthyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-acétyloxyéthyle,
- le 3-éthoxyméthyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-acétyloxyéthyle ainsi que leurs sels avec les acides minéraux ou organiques.

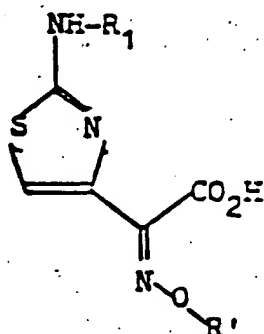
9. - Procédé de préparation des produits de formule (I') telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule (II) :



dans laquelle n, X' et R'a ont la signification indiquée à la revendication 1 et A' représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un groupement ester facilement éliminable, par un produit de formule (III)

4536

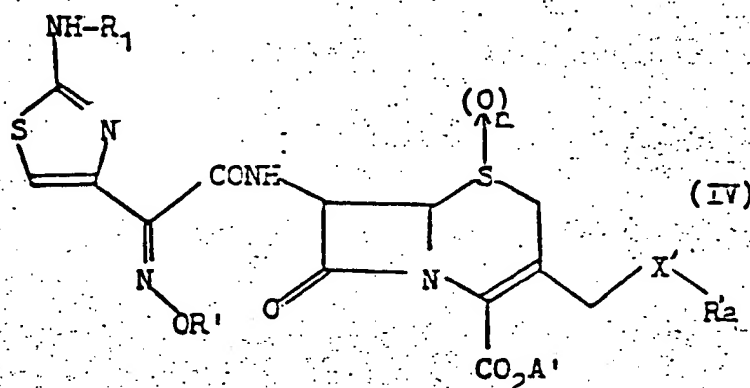
0034536



(III)

ou un dérivé fonctionnel de cet acide, formule (III) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur du radical amino et soit R' représente un atome d'hydrogène, un groupement protecteur du radical hydroxyle, un radical alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle ou cycloalkyle ayant au plus 6 atomes de carbone, soit R' représente un radical acyle ou alcoxycarbonyl, chacun de ces radicaux étant éventuellement substitué, pour obtenir un produit de formule

10 (IV) :



(IV)

dans laquelle R_1 , R' , A' , R_2 , X' et n ont la signification précédente, produit que, si désiré, dans le cas où n est égal à 0 et X' représente un atome de soufre ou d'oxygène, l'on traite par un agent d'oxydation, pour obtenir un produit de formule (IV) dans laquelle n est égal à 1 ou 2 et X' représente un atome de soufre oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone ou un atome d'oxygène et, produit de formule IV que l'on soumet si nécessaire ou si désiré à l'une ou plusieurs des réactions suivantes,

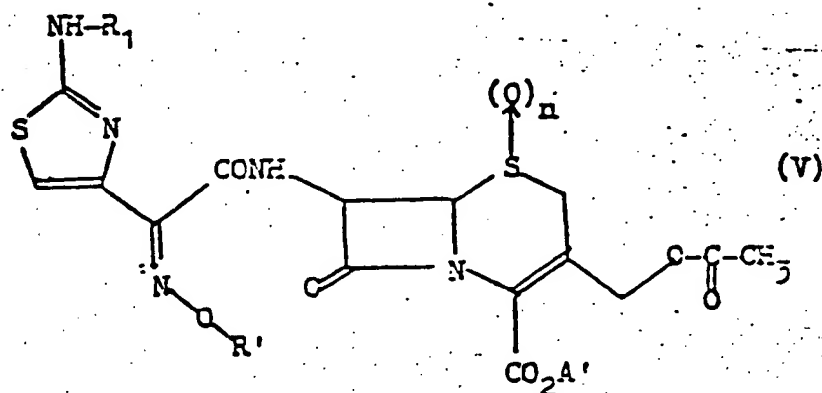
20 dans un ordre quelconque :

a) coupure par hydrolyse, hydrogénolyse ou par action de la thiourée de tout ou partie des groupements esters ou des groupements de protection du ou des radicaux amino,

b) estérification ou salification par une base du ou des radicaux carboxyliques,

c) salification par un acide du ou des radicaux amino.

10. - Procédé de préparation des produits de formule (I') telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule (V) :



dans laquelle R_1 , R' , A' et n ont la signification indiquée à la revendication 1, ou bien par un produit de formule $R'a-SH$

10 dans laquelle $R'a$ a la signification indiquée à la revendication 1, ou bien d'abord par le 2-mercapto pyridine N-oxyde puis par un produit de formule $R'aCH$ dans laquelle $R'a$ a la signification précédente, pour obtenir un produit de formule (IV), tel que défini précédemment, produit de formule IV que, si désiré,

15 dans le cas où n est égal à 0 et X' représente un atome de soufre ou d'oxygène, l'on traite par un agent d'oxydation, pour obtenir un produit de formule (IV) dans laquelle n est égal à 1 ou 2 et X' représente un atome de soufre oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone ou un atome d'oxygène et, produit de

20 formule IV que l'on soumet si nécessaire ou si désiré, à l'une ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

a) coupure par hydrolyse, hydrogénolyse ou par action de la thiourée de tout ou partie des groupements esters ou des groupements de protection du ou des radicaux amino ou du radical hydroxyle,

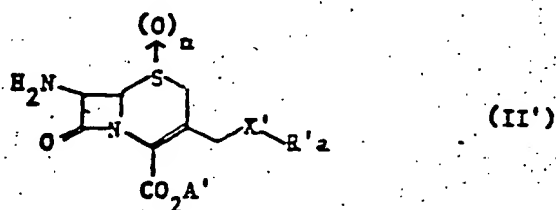
b) estérification ou salification par une base du ou des radicaux carboxyliques,

c) salification par un acide du ou des radicaux amino.

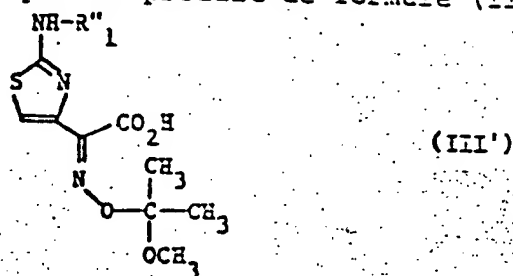
11. - Procédé selon la revendication 9 de préparation des produits de formule (I'), caractérisé en ce que l'on utilise, pour

la mise en oeuvre du procédé, un produit de formule (III) dans laquelle R_1 représente un groupement protecteur du radical amino et en ce que le dérivé fonctionnel de l'acide de formule (III) est un anhydride mixte carboxylique sulfonique.

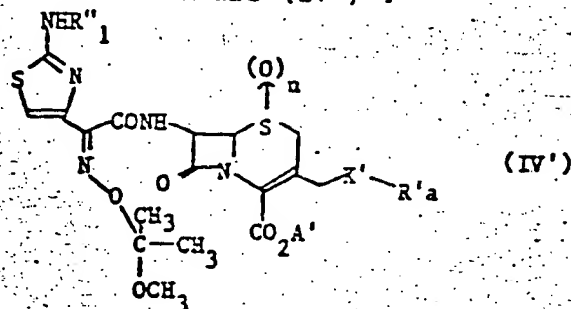
12. - Procédé de préparation des produits de formule (I'), telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule (II') :



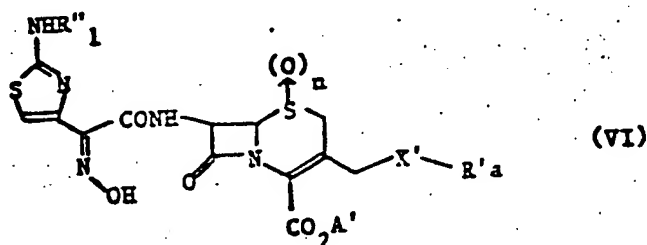
dans laquelle $R'a$, n , X' et A' ont la signification indiquée à la revendication 1, par un produit de formule (III') :



ou un dérivé fonctionnel de cet acide, formule (III') dans laquelle R'_1 représente un groupement protecteur du radical amino, pour obtenir un produit de formule (IV') :



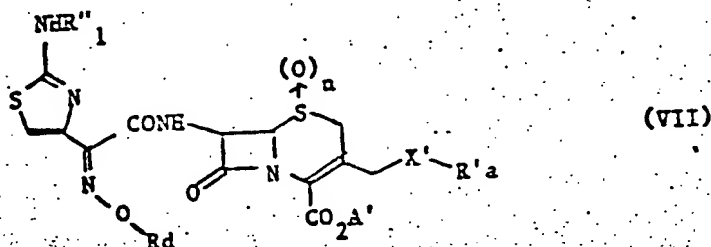
dans laquelle A' , R'_1 , $R'a$, X' et n ont la signification précédente, produit de formule (IV') que l'on traite par un acide dans des conditions modérées, pour obtenir un produit de formule VI :



produit que, si désiré, l'on estérifie ou salifie et traite en présence d'une base par un dérivé fonctionnel de formule :

Rd-Hal

- 5 dans laquelle Rd représente un radical alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle ou cycloalkyle ayant au plus 6 atomes de carbone, un radical acyle ou alcoxycarbonyl, chacun de ces radicaux étant éventuellement substitué et Hal représente un atome d'halogène, pour obtenir un produit de formule VII :

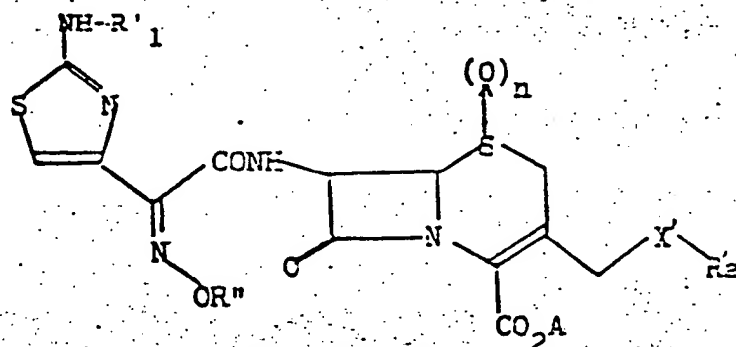


10 dans laquelle R''1, R'a, Rd, A', X' et n ont la signification indiquée ci-dessus et produits de formule VI et VII que l'on soumet à une hydrolyse, hydrogénolyse ou à l'action de la thiourée pour éliminer le radical R''1 de protection du radical amino et, si désiré, ou si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions

- 15 suivantes, dans un ordre quelconque :
- a) élimination du ou des groupements esters,
 - b) estérification ou salification par une base du ou des radicaux carboxyliques,
 - 20 c) salification par un acide du ou des radicaux amino.

13. - A titre de médicaments, les produits répondant à la formule (I') telle que définie à la revendication 1, ainsi que leurs sels d'acides, pharmaceutiquement acceptables.

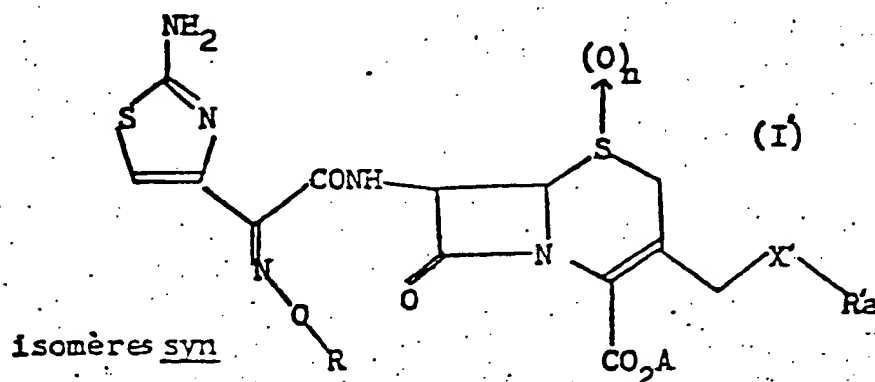
14. - A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 2, 3 et 4 ainsi que leurs sels d'acides, pharmaceutiquement acceptables.
15. - A titre de médicaments, les produits tels que définis à la revendication 5 ou 6, ainsi que leurs sels d'acides, pharmaceutiquement acceptables.
16. - A titre de médicaments, les produits tels que définis à la revendication 7 ou 8, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
17. - Compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, au moins un des médicaments selon l'une des revendications 13 à 16.
18. - A titre de produits industriels nouveaux, nécessaires pour la préparation des produits de formule (I') telle que définie à la revendication 1, les produits de formule générale :



- dans laquelle X', R'a, n et A ont la signification indiquée à la revendication 1 et R'' et R'1 sont tels que
- soit R'1 représente un groupement protecteur du radical amino et R'' représente R', R' ayant la signification indiquée à la revendication 9,
- soit R'1 représente un atome d'hydrogène et R'' représente un groupement protecteur du radical hydroxyle.
19. - A titre de produits industriels nouveaux, nécessaires pour la préparation des produits de formule (I') telle que définie à la revendication 1, les produits selon la revendication 18 répondant aux formules générales IV' et VI, telles que définies à la revendication 12.

Revendications :

1. - Procédé pour préparer les produits de formule générale (I')



dans laquelle R représente,

soit un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle ou cycloalkyle ayant au plus 6 atomes de carbone,

soit un radical acyle,

chacun de ces radicaux étant éventuellement substitué,

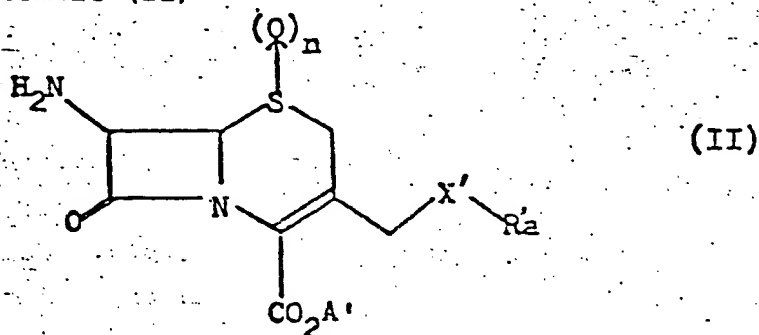
soit R représente un radical alkoxycarbonyle,

10A représente un atome d'hydrogène, un équivalent de métal alcalin, alcalino-terreux, de magnésium, d'ammonium ou d'une base organique aminée, ou A représente le reste d'un groupement ester facilement clivable,

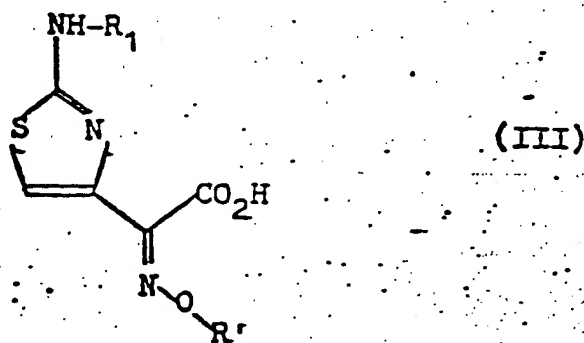
R'a représente un radical alkyle éventuellement interrompu par un hétéroatome, alkényle ou alkynyle ayant au plus 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, ou un radical aralkyle éventuellement substitué,

n est égal à 0, 1 ou 2,

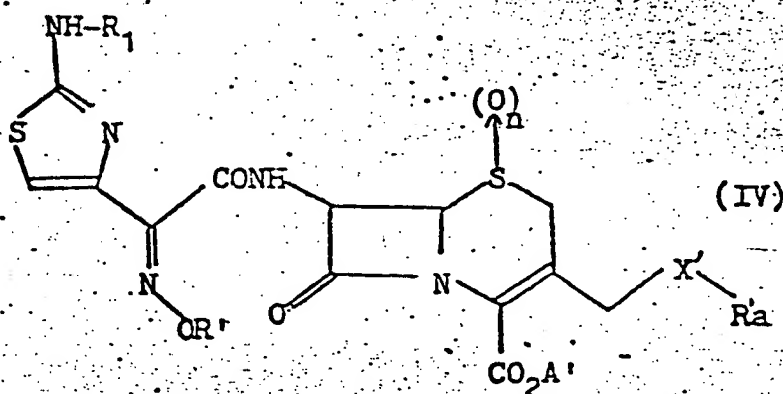
X' représente un atome de soufre éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, ou un atome d'oxygène, ainsi que les sels des produits de formule (I') avec les acides minéraux ou organiques, caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule (II)



dans laquelle n, X' et R'a ont la signification indiquée, précédemment et A' représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un groupement ester facilement éliminable, par un produit de formule (III) :



ou un dérivé fonctionnel de cet acide, formule (III) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur du radical amino et soit R' représente un atome d'hydrogène, un groupement protecteur du radical hydroxyle, un radical alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle ou cycloalkyle ayant au plus 6 atomes de carbone, soit R' représente un radical acyle ou alcoxycarbonyl, chacun de ces radicaux étant éventuellement substitué, pour obtenir un produit de formule (IV) :

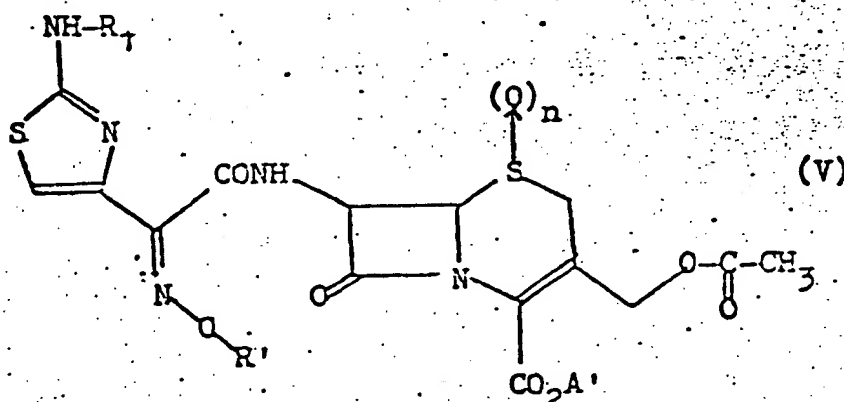


dans laquelle R_1 , R' , A' , $R'a$, X' et n ont la signification précédente, produit que, si désiré, dans le cas où n est égal à 0 et X' représente un atome de soufre ou d'oxygène, l'on traite par un agent d'oxydation, pour obtenir un produit de formule (IV) dans laquelle n est égal à 1 ou 2 et X' représente un atome de soufre oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone ou un atome d'oxygène et, produit de formule IV que l'on soumet si nécessai-

re ou si désiré à l'une ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) coupure par hydrolyse, hydrogénolyse ou par action de la thiourée de tout ou partie des groupements esters ou des groupements de protection du ou des radicaux amino,
- b) estérification ou salification par une base du ou des radicaux carboxyliques,
- c) salification par un acide du ou des radicaux amino.

2. - Procédé de préparation des produits de formule (I') telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule (V) :



dans laquelle R_1 , R' , A' et n ont la signification indiquée à la revendication 1, ou bien par un produit de formule $R'a-SH$ dans laquelle $R'a$ a la signification indiquée à la revendication 1, ou bien d'abord par le 2-mercapto pyridine N-oxyde puis par un produit de formule $R'aOH$ dans laquelle $R'a$ a la signification précédente, pour obtenir un produit de formule (IV), tel que défini précédemment, produit de formule IV que, si désiré, dans le cas où n est égal à 0 et X' représente un atome de soufre ou d'oxygène, l'on traite par un agent d'oxydation, pour obtenir un produit de formule (IV) dans laquelle n est égal à 1 ou 2 et X' représente un atome de soufre oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone ou un atome d'oxygène et, produit de formule IV que l'on soumet si nécessaire ou si désiré, à l'une ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) coupure par hydrolyse, hydrogénolyse ou par action de la thiourée de tout ou partie des groupements esters ou des groupements de protection du ou des radicaux amino ou du radical hy-

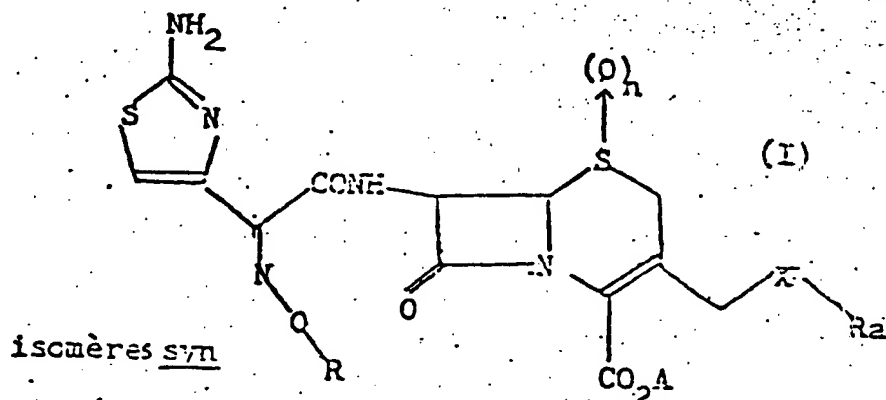
droxyle,

b) estérification ou salification par une base du ou des radicaux carboxyliques,

c) salification par un acide du ou des radicaux amino.

53. - Procédé selon la revendication 1 de préparation des produits de formule (I'), caractérisé en ce que l'on utilise, pour la mise en oeuvre du procédé, un produit de formule (III) dans laquelle R_1 représente un groupement protecteur du radical amino et en ce que le dérivé fonctionnel de l'acide de formule (III) est un anhydride mixte carboxylique sulfonique.

4. - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1, 2 et 3, pour préparer les produits selon la revendication 1, répondant à la formule générale (I) :



15 dans laquelle R, A et n sont définis comme à la revendication 1,

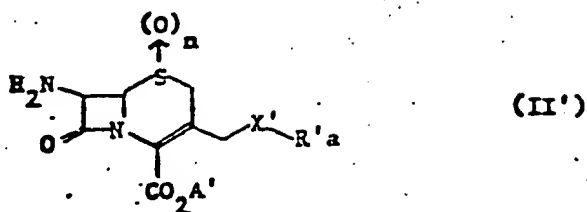
Ra représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle ayant au plus 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié, ou un radical aralkyle éventuellement substitué,

et X représente un atome de soufre ou un atome d'oxygène, ainsi

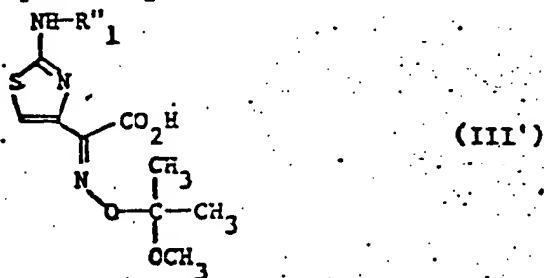
20 que les sels des produits de formule (I) avec les acides minéraux ou organiques, caractérisé en ce que l'on utilise au départ des produits de formule (II), R'aSH et R'aOH dans lesquelles X' et R'a ont les valeurs précédemment indiquées pour X et Ra.

5. - Procédé de préparation des produits de formule (I'), telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule (II') :

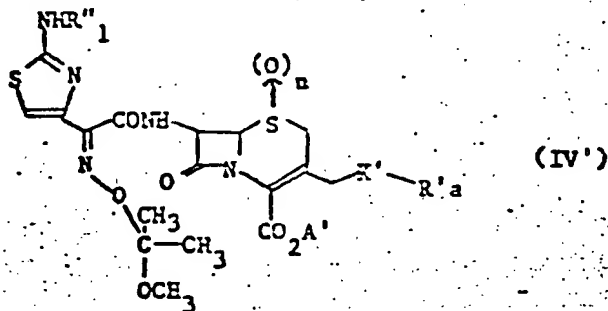
25



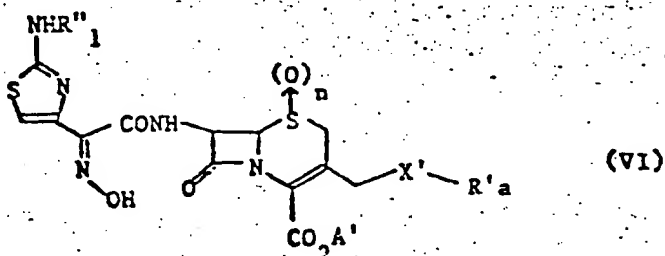
dans laquelle $R'a$, n , X' et A' ont la signification indiquée à la revendication 1, par un produit de formule (III') :



ou un dérivé fonctionnel de cet acide, formule (III') dans laquelle R''_1 représente un groupement protecteur du radical amino, pour obtenir un produit de formule (IV') :



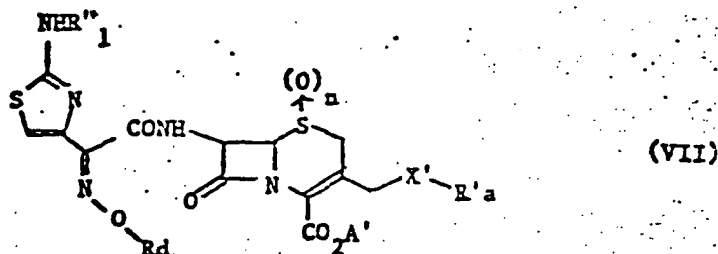
dans laquelle A' , R''_1 , $R'a$, X' et n ont la signification précédente, produit de formule (IV') que l'on traite par un acide dans des conditions modérées, pour obtenir un produit de formule VI :



produit que, si désiré, l'on estérifie ou salifie et traite en présence d'une base par un dérivé fonctionnel de formule :



dans laquelle Rd représente un radical alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle ou cycloalkyle ayant au plus 6 atomes de carbone, un radical acyle ou alcoxycarbonyle, chacun de ces radicaux étant éventuellement substitué et Hal représente un atome d'halogène, pour obtenir un produit de formule VII :



10 dans laquelle R''_1 , R'a , Rd, A' , X' et n ont la signification indiquée ci-dessus et produits de formule VI et VII que l'on sou-
met à une hydrolyse, hydrogénolyse ou à l'action de la thiourée
pour éliminer le radical R''_1 de protection du radical amino et,
si désiré, ou si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions
15 suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) élimination du ou des groupements esters,
- b) estérification ou salification par une base du ou des radicaux carboxyliques,
- c) salification par un acide du ou des radicaux amino.

20 6. - Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que dans le produit de formule (III), R' représente un atome d'hydrogène, un groupement protecteur du radical hydroxyle, ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical carboxylique libre ou
25 estérifié ou par un radical amino et en ce que dans le produit de formule (II) ou dans le produit de formule R'aSH ou R'aOH , R'a représente un radical alkyle ayant au plus 6 atomes de carbone.

7. - Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que R'a
30 représente un radical méthyle et en ce que dans le produit de formule (II), n est égal à 0.

8. - Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'estérification finale éventuelle est effectuée par un dérivé

fonctionnel du groupement de formule $B-\overset{|}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{D}$, dans lequel B représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle linéaire ou ramifié, éventuellement substitué, renfermant de 1 à 5 atomes de carbone et D représente un radical alcoyle ou alkoxy linéaire ou ramifié, éventuellement substitué, renfermant de 1 à 15 atomes de carbone.

9. - Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que D représente un radical alcoyle ou alkoxy, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué, renfermant de 1 à 5 atomes de carbone.

10. - Procédé de préparation de produits de formule (I'), tels qu'obtenus à l'une quelconque des revendications 6 à 9, caractérisé en ce que l'on opère selon le procédé de la revendication 5.

11. - Procédé selon la revendication 4 ou 10, caractérisé en ce que l'on prépare l'un quelconque des produits répondant à la formule (I), dont les noms suivent :

- l'acide 3-méthoxyméthyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/ ceph-3-ème 4-carboxylique,
- 20 - l'acide 3-méthoxyméthyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétyl/ amino/ ceph-3-ème 4-carboxylique,
- l'acide 3-méthylthiométhyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/ ceph-3-ème 4-carboxylique,
- l'acide 3-méthylthiométhyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-méthoxyimino acétyl/ amino/ ceph-3-ème 4-carboxylique,
- 25 - l'acide 3-éthoxyméthyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/ ceph-3-ème 4-carboxylique, ainsi que leurs sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium, l'ammoniaque, les bases organiques aminées, les acides
- 30 et leurs esters facilement clivables.

12. - Procédé selon la revendication 4 ou 10, caractérisé en ce que l'on prépare l'un quelconque des produits répondant à la formule (I), dont les noms suivent :

- le 3-méthylthiométhyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-acétyloxyéthyle,
- 35 - le 3-méthoxyméthyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino acétyl/ amino/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-acétyloxyéthyle,
- le 3-éthoxyméthyl 7-//2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-hydroxyimino

34536

8

0034536

ce que
un dérivé

acétyl/ amino/ ceph-3-ème 4-carboxylate de 1-acétyloxyéthyle,
ainsi que leurs sels avec les acides minéraux ou organiques.

laquelle
l'indicateur
à 3 mm
à 15 mm

ce que
l'indicateur
la dérivé
1'), 2'), 3'),
indicateur
risé en 1
en à la fin

1) 2-hydroxy-

1) 2-hydroxy-

4-yl) 2-

2,

4-yl) 2-

2,

1) 2-hydroxy-

asi que

6, le 2-

les acides

risé en 1

nt à la fin

1) 2-hydroxy-

acétyloxy-

hydroxy-

loxy-

hydroxy-



Office européen
des brevets

003455

REVENDEICATIONS DONNANT LIEU AU PAIEMENT DE TAXES

La présente demande de brevet européen comportait lors de son dépôt plus de dix revendications.

- ☐ Toutes les taxes de revendication ayant été acquittées dans les délais prescrits, le présent rapport de recherche européenne a été établi pour toutes les revendications.
- ☐ Une partie seulement des taxes de revendication ayant été acquittées dans les délais prescrits, le présent rapport de recherche européenne a été établi pour les dix premières revendications ainsi que pour celles pour lesquelles les taxes de revendication ont été acquittées.
- À savoir les revendications:
- ☐ Aucune taxe de revendication n'ayant été acquittée dans les délais prescrits, le présent rapport de recherche européenne a été établi pour les dix premières revendications.

X ABSENCE D'UNITE D'INVENTION

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet européen ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions.

- À savoir:
- 1) Revendications 1-11, 13-17: Céphalosporines, préparation, applications pharmaceutiques.
 - 2) Revendications 12, 18, 19: Intermédiaires en soi et leur préparation.

- ☒ Toutes les nouvelles taxes de recherche ayant été acquittées dans les délais impartis, le présent rapport de recherche européenne a été établi pour toutes les revendications.
- ☐ Une partie seulement des nouvelles taxes de recherche ayant été acquittée dans les délais impartis, le présent rapport de recherche européenne a été établi pour les parties de la demande de brevet européen qui se rapportent aux inventions pour lesquelles les taxes de recherche ont été acquittées.
- À savoir les revendications:
- ☐ Aucune nouvelle taxe de recherche n'ayant été acquittée dans les délais impartis, le présent rapport de recherche européenne a été établi pour les parties de la demande de brevet européen qui se rapportent à l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications.
- À savoir les revendications:



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0034536

Numéro de la demande

EP 81 40 0224

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (INT. CL.)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
D	FR - A - 2 119 074 (TAKEDA) * Pages 14-16; revendications * ---	1	C 07 D 501/36 C 07 D 277/20 A 61 K 31/545
D	FR - A - 2 379 540 (TAYAMA) * Pages 33-44; revendications * ---	1	
	FR - A - 2 137 899 (GLAXO) * Pages 105-117; revendications 3,5 sub i, 7, 10 sub c, 11 sub f, 11 sub g, 21 et 22 * ---	1-19	
	FR - A - 2 348 218 (TAKEDA) * Pages 69-74; revendications 1-29 *	1-19	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (INT. CL.)
			C 07 D 501/36 501/00 A 61 K 31/545
			CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES
			X: particulièrement pertinent A: arrière-plan technologique O: divulgation non-écrite P: document intermédiaire T: théorie ou principe à la base de l'invention E: demande faisant interférence D: document cité dans la demande L: document cité pour d'autres raisons A: membre de la même famille, document correspondant
4 Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche La Haye		Date d'achèvement de la recherche 08.1981	Examinateur LUYTEN

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.